

ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

Año académico 2016/17

DOCTORANDO: **VALLE RUBIDO, CRISTINA DEL**

PROGRAMA DE DOCTORADO: **D325 DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD**

DEPARTAMENTO DE: **MEDICINA Y ESPECIALIDADES MÉDICAS**

TITULACIÓN DE DOCTOR EN: **DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

En el día de hoy 01/06/17, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de **JUAN ANTONIO SOLANO CALVO // ÁLVARO ZAPICO GOÑI**.

Sobre el siguiente tema: *ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO Y CONTROLADO COMPARANDO LA MEZCLA EQUIMOLAR DE OXÍGENO Y PROTÓXIDO DE NITRÓGENO CON OTRAS TÉCNICAS DE ANALGESIA EN POLIPECTOMÍA POR HISTEROSCOPIA*

Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL² de (no apto, aprobado, notable y sobresaliente): **SOBRESALIENTE**

Alcalá de Henares, 1 de Junio de 2017

EL PRESIDENTE

Fdo.: F. Nogueras

EL SECRETARIO

Fdo.:

EL VOCAL

Fdo.:

Con fecha 29 de junio de 2017 la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- ☒ Conceder la Mención de "Cum Laude"
☐ No conceder la Mención de "Cum Laude"

La Secretaria de la Comisión Delegada

[Firma]

FIRMA DEL ALUMNO,

[Firma]
Fdo.:

² La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.

INCIDENCIAS / OBSERVACIONES:



Universidad
de Alcalá

COMISIÓN DE ESTUDIOS OFICIALES
DE POSGRADO Y DOCTORADO

En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 29 de junio, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por VALLE RUBIDO, CRISTINA DEL, el día 1 de junio de 2017, titulada *ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO Y CONTROLADO COMPARANDO LA MEZCLA EQUIMOLAR DE OXÍGENO Y PROTÓXIDO DE NITRÓGENO CON OTRAS TÉCNICAS DE ANALGESIA EN POLIPECTOMÍA POR HISTEROSCOPIA*, para determinar, si a la misma, se le concede la mención "cum laude", arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.

Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado resuelve otorgar a dicha tesis la

MENCIÓN "CUM LAUDE"

Alcalá de Henares, 11 julio de 2017
EL PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE ESTUDIOS
OFICIALES DE POSGRADO Y DOCTORADO



Firmado digitalmente por VELASCO
PEREZ JUAN RAMON - DNI
03087239H
Fecha: 2017.07.12 22:57:37 +02'00'

Juan Ramón Velasco Pérez

Copia por e-mail a:

Doctorando: VALLE RUBIDO, CRISTINA DEL

Secretario del Tribunal: FRANCISCO VICANDI PLAZA.

Directores de Tesis: JUAN ANTONIO SOLANO CALVO // ÁLVARO ZAPICO GOÑI



Universidad
de Alcalá

ESCUELA DE DOCTORADO
Servicio de Estudios Oficiales de
Posgrado

DILIGENCIA DE DEPÓSITO DE TESIS.

Comprobado que el expediente académico de D./D^a _____
reúne los requisitos exigidos para la presentación de la Tesis, de acuerdo a la normativa vigente, y habiendo
presentado la misma en formato: ☐ soporte electrónico ☐ impreso en papel, para el depósito de la
misma, en el Servicio de Estudios Oficiales de Posgrado, con el nº de páginas: _____ se procede, con
fecha de hoy a registrar el depósito de la tesis.

Alcalá de Henares a _____ de _____ de 20____



Fdo. El Funcionario



Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

**ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO Y
CONTROLADO COMPARANDO LA MEZCLA
EQUIMOLAR DE OXÍGENO Y PROTÓXIDO DE
NITRÓGENO CON OTRAS TÉCNICAS DE
ANALGESIA EN POLIPECTOMÍA POR
HISTEROSCOPIA**

Tesis Doctoral presentada por

Cristina del Valle Rubido

Director: DR. JUAN ANTONIO SOLANO CALVO

Co-director: DR. ÁLVARO ZAPICO GOÑI

Alcalá de Henares, 2017



Universidad
de Alcalá

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA
SALUD
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, CIENCIAS
MÉDICAS Y SOCIALES
Campus Universitario
Ctra. Madrid-Barcelona, Km. 33,600
E-28871 Alcalá de Henares (Madrid)
Tel. 91 885 4881-4539
Fax: 91 885 4714
E-mail: dpto.cirumedsoc@uah.es

D. JUAN ANTONIO SOLANO CALVO, Facultativo Especialista de Área, del Hospital Universitario Príncipe de Asturias

Y

D. ÁLVARO ZAPICO GOÑI, Profesor Asociado en Ciencias de la Salud del Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá

Como Directores de la presente Tesis Doctoral,

CERTIFICAN

Que el trabajo titulado "ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO Y CONTROLADO COMPARANDO LA MEZCLA EQUIMOLAR DE OXIGENO Y PROTÓXIDO DE NITRÓGENO CON OTRAS TÉCNICAS DE ANALGESIA EN POLIPECTOMÍA POR HISTEROSCOPIA" realizado por **Dña. Cristina del Valle Rubido**, reúne los requisitos metodológicos y valor científico adecuados para ser presentado y defendido para optar al grado de Doctor por la Universidad de Alcalá.

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Alcalá de Henares, a veintiocho de febrero de dos mil diecisiete.

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ. PATRIMONIO DE LA HUMANIDAD

D. FERNANDO NOGUERALES FRAGUAS, Catedrático de Cirugía y Director del Departamento de Cirugía,
Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá

CERTIFICA

Que el trabajo presentado por **Dña. Cristina del Valle Rubido** titulado "ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO Y CONTROLADO COMPARANDO LA MEZCLA EQUIMOLAR DE OXIGENO Y PROTÓXIDO DE NITRÓGENO CON OTRAS TÉCNICAS DE ANALGESIA EN POLIPECTOMÍA POR HISTEROSCOPIA" ha sido realizado en el Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales y reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos suficientes para poder ser presentado como tesis doctoral ante el tribunal que corresponda.

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Alcalá de Henares, a veintiocho de febrero de dos mil diecisiete.



AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por guiarme desde el Cielo y la Tierra.

A mi hermana, Marta, por ser siempre mi mitad.

A Jaime, por su apoyo incondicional.

A Toño, por enseñarme a creer en mí.

A Antonio y Paco, por su inestimable ayuda con la estadística.

A los facultativos, enfermeras y residentes que han colaborado en el desarrollo de este ensayo clínico.

ÍNDICE

	Pagina
ÍNDICE.....	5
INTRODUCCIÓN.....	7
- PATOLOGÍA: LOS PÓLIPOS ENDOMETRIALES	
Epidemiología.....	7
Características histológicas.....	8
Fisiopatología y factores de riesgo.....	9
Presentación clínica.....	10
Diagnóstico.....	11
Diagnóstico diferencial.....	21
- LA HISTEROSCOPIA:	
Indicaciones y contraindicaciones.....	24
Material.....	26
Técnica.....	33
Polipectomía por histeroscopia.....	35
- CONTROL DEL DOLOR DURANTE LA HISTEROSCOPIA.....	40
Material y métodos.....	43
Resultados y Discusión.....	48
Conclusión.....	55
 ESTUDIO PILOTO	
- MATERIAL Y MÉTODOS	59
- RESULTADOS.....	61
- DISCUSIÓN.....	67

- CONCLUSIÓN.....	69
 ENSAYO CLÍNICO	
HIPÓTESIS.....	73
OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	73
MATERIAL Y MÉTODOS.....	74
RESULTADOS.....	84
DISCUSIÓN.....	105
CONCLUSIÓN.....	111
BIBLIOGRAFÍA.....	113
ANEXO1. Artículo “Pain management in outpatient hysteroscopy.....	128
ANEXO2. Artículo “Inhalatory Analgesia with Nitrous Oxide vs. Other Analgesic Techniques in Outpatient Hysteroscopy”	135
ANEXO3. Carta al editor de “Journal of Minimally Invasive Gynecology” escrita por Munro M. en contestación al artículo del anexo 2.....	147
ANEXO4. Carta al editor de “Journal of Minimally Invasive Gynecology” en contestación a la carta de Munro M.....	149
ANEXO 5. Protocolo de ensayo clínico.....	152
ANEXO6. Anexo 6. Presentación oral de los resultados preliminares del presente estudio en el 24 Congreso Anual de la “European Society of Gynecological Endoscopy”, Budapest 2015.....	175
ANEXO7. Fiche técnica de lidocaína Normon® solución inyectable.....	179
ANEXO8. Ficha técnica de óxido nitroso Kalinox®.....	191
ANEXO9. Análisis del ensayo por intención de tratar.....	195
ANEXO10. Análisis del ensayo por tratamiento.....	209

INTRODUCCIÓN

- **PATOLOGÍA: LOS PÓLIPOS ENDOMETRIALES**

Los pólipos endometriales son una de las principales etiologías de sangrado genital anómalo tanto en mujeres premenopáusicas como postmenopáusicas^{1, 2}. Son crecimientos hiperplásicos de las glándulas endometriales y estroma alrededor de un eje vascular, que forman una proyección desde la superficie del endometrio. Pueden ser asintomáticos. La mayoría son benignos, pero existen algunos casos de malignidad².

EPIDEMIOLOGÍA

Se desconoce la frecuencia de aparición de los pólipos endometriales en la población general, ya que existen pocos datos y algunos pólipos son asintomáticos, aunque se sabe que aumenta con la edad. Son muy infrecuentes en la población adolescente³. Aumentan entre mujeres premenopáusicas respecto a las postmenopáusicas, suponiendo un 12% frente a 6% respectivamente, según un estudio⁴. En la población sintomática, con sangrado uterino anómalo, la prevalencia se sitúa en torno al 25%. Se acepta que los niveles de estrógenos tienen un papel en la patogénesis de los pólipos endometriales⁵. En las pacientes sometidas a biopsia endometrial o histerectomía, la prevalencia de pólipos endometriales es de 10 a 24 %⁶.

CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

Durante el estudio macroscópico, los pólipos endometriales se aprecian como formaciones redondeadas de tamaño variable, cuyo tamaño oscila entre 0,5 y 3 cm de diámetro. La base de implantación puede ser amplia (sésil) o delgada (pediculado). Frecuentemente los pólipos crecen a partir del fondo uterino y de las regiones cornuales, pero pueden desarrollarse en cualquier parte de la cavidad uterina. En el 80% de los casos se presentan de forma aislada ⁵.

Al estudio con microscopio, cabe distinguir los pólipos funcionales, cuya mucosa sufre los cambios cíclicos del resto del endometrio, de los pólipos no funcionales, que tienen glándulas inactivas sin signos proliferativos ni secretores. En las pacientes postmenopáusicas, las glándulas del pólipo se encuentran revestidas por un epitelio atrófico, y rodeadas por un estroma fibroso ⁵. Ocasionalmente se encuentran fibras de músculo liso presentes en los pólipos.

Existen pocos estudios controlados sobre la relación entre la presencia de pólipos endometriales y el carcinoma de endometrio. En general, se acepta que la posibilidad de malignización de un pólipo endometrial es muy escasa. Bakour y cols. en un estudio realizado sobre 248 pacientes que consultaron por sangrado uterino anormal, encontraron mayor incidencia de hiperplasia en aquellas mujeres con pólipos, pero no mayor frecuencia de carcinomas ⁷. La probabilidad de aparición de un carcinoma en una paciente portadora de pólipos endometriales parece que está más relacionada con la presencia de factores predisponentes (altos niveles estrogénicos o tratamiento con tamoxifeno) que con la presencia en sí del pólipo.

FISIOPATOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Se han propuesto varios mecanismos moleculares como agentes en el desarrollo de los pólipos endometriales, como la hiperplasia endometrial monoclonal⁸, la sobreexpresión de aromatasa por el endometrio^{9, 10} y mutaciones genéticas^{11, 12}. Las reestructuraciones citogenéticas en familias de factores de transcripción de alta movilidad parecen desempeñar un papel importante^{11, 13, 14}.

Aunque su papel es desconocido en la patogénesis de los pólipos, estos expresan receptores de estrógenos y progesterona¹⁵. La progesterona, al igual que en el tejido endometrial normal, puede tener una función antiproliferativa. Los estrógenos suponen un estímulo proliferativo, encontrándose aumentados de forma endógena o exógena en las circunstancias que condicionan los factores de riesgo (Tabla1).

El tratamiento con tamoxifeno se asocia a aparición de pólipos endometriales en un 2 a 36 % de mujeres postmenopáusicas^{16, 17}. Frecuentemente son pólipos grandes (>2cm), múltiples o con alteraciones moleculares^{13, 16, 18, 19}. La obesidad también se relaciona con la presencia de pólipos endometriales^{20, 21}, al igual que la terapia hormonal, particularmente con altas dosis de estrógenos o progestágenos con baja actividad antiestrogénica. Otros factores de riesgo para desarrollo de pólipos son los síndromes de Lynch y Cowden, con aumento de la incidencia de pólipos en comparación con la población general^{22, 23, 24}.

TABLA 1. FACTORES DE RIESGO DE PÓLIPO ENDOMETRIAL	
Edad avanzada	Diabetes mellitus
Terapia estrogénica aislada	Tumor secretor de estrógenos
Menarquia precoz	Síndrome de Lynch
Menopausia tardía (>55 años)	Síndrome de Cowden
Síndrome de ovario poliquístico (anovulación crónica)	Antecedentes familiares de cáncer de endometrio, ovario o mama
Obesidad	

PRESENTACIÓN CLÍNICA

El pólipo endometrial es habitualmente asintomático. Aunque en un 12% de los casos el pólipo endometrial es un hallazgo fortuito en el curso de una histeroscopia ²⁵, en un estudio de infertilidad, en una biopsia endometrial o una citología con presencia de células glandulares o en pruebas de imagen practicadas por otras causas, en la mayoría de las ocasiones suele producirse hemorragia uterina anómala. Entre un 64 y 88% de las mujeres con pólipos endometriales o miomas tienen como síntoma principal una hemorragia uterina anómala ^{4, 26, 27}. Ocasionalmente, el pólipo puede prolapsarse y asomar por el orificio cervical externo, siendo visible mediante especuloscopia.

En pacientes premenopáusicas portadoras de pólipos endometriales el sangrado intermenstrual es el síntoma más frecuente. Habitualmente, este sangrado es en cantidad escasa, principalmente “spotting”, pero hay mujeres que presentan sangrado más

abundante. Tras la menopausia, el síntoma principal es sangrado postmenopáusico. En algunos casos de pacientes postmenopáusicas con pólipos endometriales que previamente estaban asintomáticas, el sangrado se desencadena por la administración de terapia hormonal. En estos casos se precisa evaluación histológica para descartar presencia de cáncer de endometrio ²⁸.

El papel de los pólipos endometriales es muy discutido y ciertamente dudoso como causante de otros síntomas tales como leucorrea, algias pélvicas, esterilidad o infertilidad, etc. Sin embargo, junto con el mioma uterino son motivo del 33% de las 650.000 histerectomías que se realizan cada año en EEUU ²⁹.

DIAGNÓSTICO

a) Exploración física

La exploración física no aporta datos sobre la presencia de pólipos endometriales, excepto en el caso de pólipos prolapsados por el orificio cervical externo. En estos casos la exploración con espéculo vaginal permitirá la visualización directa del pólipo, como una lesión friable, globular y pedunculada que se introduce a través del cérvix. Habitualmente se tratará de pólipos cervicales, pero pueden ser de origen endometrial, teniendo el pedículo mayor longitud. A diferencia de los miomas prolapsados, los pólipos suelen ser de consistencia blanda ²⁸.

b) Ecografía vía vaginal

La ecografía vaginal es la técnica de elección en la evaluación del sangrado uterino anómalo y la detección de pólipos endometriales. La ventaja de esta técnica es su amplia disponibilidad y bajo coste.

La sospecha de pólipo endometrial por ecografía se obtiene con una imagen hiperecogénica, de contornos regulares, que ocupa parcial o totalmente la cavidad endometrial, delimitando la pared endometrial sobre la que se apoya, y rodeada por un fino halo hipoeecogénico. La interfase entre el endometrio y el pólipo se visualiza como una delgada banda hiperecogénica en la línea media, que desplaza línea endometrial (el borde brillante), actuando como un marcador para el diagnóstico del pólipo endometrial³⁰. (Figura 1)

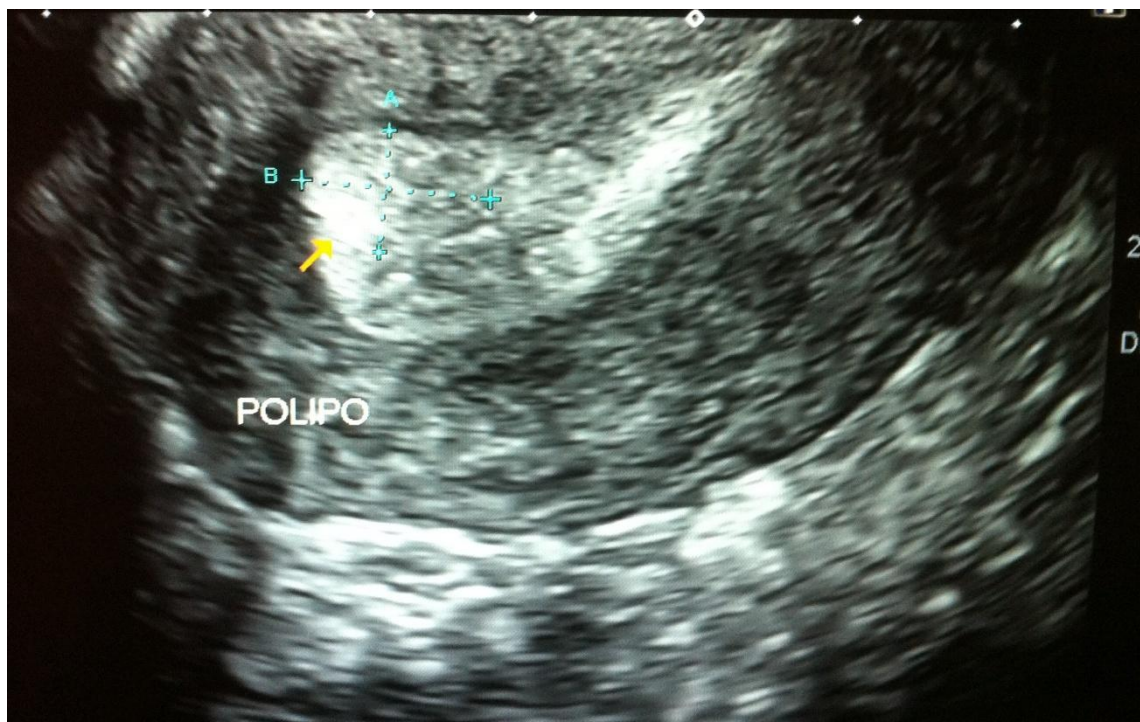


Fig. nº 1: Pequeño pólipo endometrial deformando la línea media endometrial.

Los pólipos en ecografía presentan márgenes brillantes que aparecen como agudas y lisas líneas ecogénicas situadas en la zona de transición entre el miometrio y el mal delimitado eco medio central. La apariencia brillante del margen, constituye un marcador ecográfico excelente y permite el diagnóstico ecográfico preciso de pólipo endometrial (Figura nº 2). Este marcador fue descrito por primera vez por Caspi y cols³¹ y llama la atención el hecho de que aparezca claramente en las imágenes, pero sea pasado por alto en la comunicación clásica de Hulka y cols³².



Fig. nº 2: Líneas ecogénicas de un pólipo endometrial. “Línea hiperrefringente”” muestra la línea brillante ecogénica donde los márgenes del pólipo y las capas del endometrio opuesto se unen.

La aparición de este marcador específico proviene de los principios básicos de los ultrasonidos, que permiten obtener la imagen a partir de la formación y la detección

del eco. La gran diferencia en las características acústicas entre el endometrio y el pólipo, provoca en la imagen ecográfica una interfase aguda y lisa entre los dos tejidos.

Las interfases que son perpendiculares al haz de ultrasonidos producirán ecos mucho más intensos que aquellas que presentan un ángulo de incidencia más agudo. Debido a la forma circular de pólipo, sólo pequeñas porciones de la superficie del pólipo serán perpendiculares al haz de ultrasonidos y serán bien captadas en imagen. La imagen estará formada por una ó dos cortas líneas hiperecogénicas bien definidas, que representan este límite. Este signo es característico de los márgenes de un pólipo y distingue al pólipo del resto de las irregularidades patológicas.

Según Caspi y cols ³¹, este marcador presenta una sensibilidad del 96%, una especificidad del 82%, un valor predictivo positivo del 93% y un valor predictivo negativo del 90% para el diagnóstico de pólipos en un grupo de pacientes con alto riesgo de alteraciones endometriales.

Este signo es especialmente provechoso en mujeres postmenopáusicas, en las que la exploración con ultrasonidos no precisa realizarse en la primera mitad del ciclo menstrual ³³.

Los pólipos muestran una gran variedad de formas, desde redondeadas u ovals a elongadas o angulares, adaptándose a la forma de la cavidad endometrial. Se han descrito bases sésiles y delgados pedículos, todos con superficie lisa. La mayoría de los pólipos presentan ecogenicidad homogénea, aunque también se han descrito con pequeños componentes quísticos centrales, que oscilan entre 2-3 mm y 1 cm de tamaño. Aunque la presencia de estas áreas puede ser útil para el diagnóstico de pólipo endometrial, pueden estar también presentes en la hiperplasia y en el adenocarcinoma endometrial.

Los pólipos endometriales en las pacientes en tratamiento con tamoxifeno tienen algunas características ecográficas típicas. Frecuentemente se presentan con límites regulares y zonas anecoicas quísticas en su interior (con diámetro menor a 5 mm)^{34, 35} (Figura nº 3).



Fig. nº 3: Pólipo endometrial en una paciente en tratamiento con tamoxifeno.

Pequeños quistes hipocogénicos dentro del pólipo.

c) Histerosonografía

Cuando la ecografía transvaginal tradicional ofrece dudas es de inestimable ayuda la histerosonografía, la cual consigue delimitar con detalle la presencia de pólipos pequeños, su número y su zona de implantación.

La histerosonografía consiste en la infusión de suero salino en cavidad uterina durante la ecografía mediante un catéter introducido a través del cervix. Esta técnica permite la separación de las paredes endometriales mediante el suero salino, que es econeactivo, lo que delimita con gran precisión el pólipo endometrial. Se recomienda especialmente en caso de dudas de la ecografía y en candidatas a manejo expectante²⁸.

Tras la instilación del suero, los pólipos son rodeados por el líquido anecoico, observándose con facilidad su inserción, tamaño del tallo y localización. Los pólipos no distorsionan el complejo endometriometrial, a diferencia de los miomas. (Figura 4)

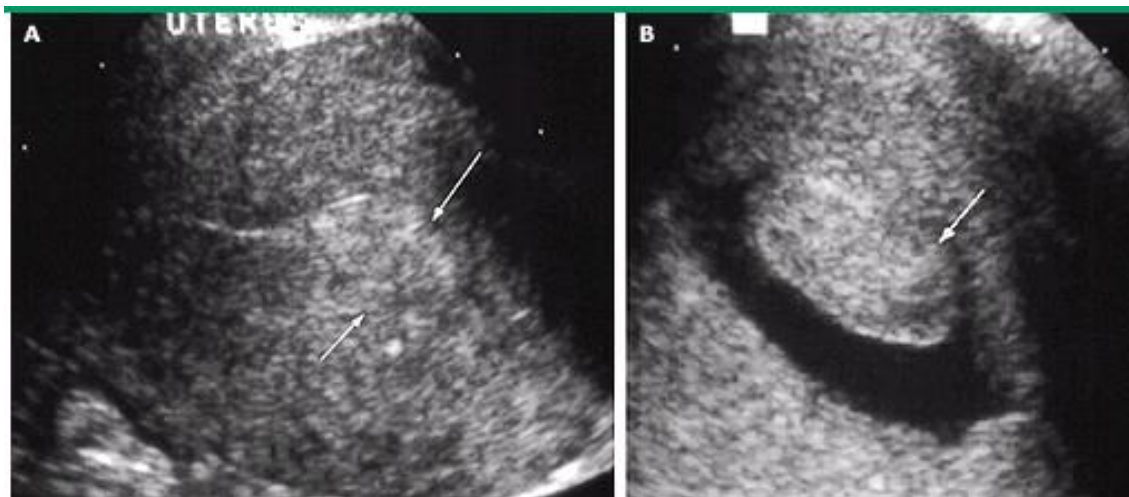


Fig. nº 4. Detección de un pólipo endometrial tras realización de una histerosonografía. (Tomado de Joizzo JR, Chen MY, Riccio GJ. Endometrial Polyps: Sonohysterographic Evaluation. AJR Am J Roentgenol 2001;176:617.)

Una revisión sistemática de más de 5000 pacientes halló resultados similares para el diagnóstico de pólipos mediante ecografía, histerosonografía e histeroscopia (sensibilidad de 91, 95 y 90% respectivamente y especificidad de 90, 92 y 93%)⁴. Sin embargo, tanto la histerosonografía como la histeroscopia aportan más datos sobre la morfología de la lesión que la ecografía.

d) Histeroscopia

La histeroscopia es una técnica que utiliza un telescopio introducido en cavidad endometrial que permite la visualización directa de la lesión y su eventual resección.

La histeroscopia ambulatoria en la actualidad se realiza con histeroscopios de pequeño calibre (3-5 mm) bajo infusión de suero fisiológico con flujo continuo, el cual nos permitirá visualizar bien la cavidad y, si lo precisamos, extirpar pequeños pólipos sin anestesia, mediante la ayuda del canal de trabajo que lleva acoplado el histeroscopio.

La visualización directa mediante histeroscopia nos permite descubrir si existe una o varias neoformaciones polipoides, definir su tamaño, forma y color, así como identificar el lugar de implantación. El tamaño de los pólipos puede variar desde algunos milímetros hasta varios centímetros, pudiendo incluso en algunos casos llegar a prolapsar a través del orificio cervical externo hasta la vagina. Los pólipos pediculados, presentan aspecto elongado, con un pedículo estrecho y en la superficie grandes y largos vasos, que en su porción distal se rompen dando lugar a infartos hemorrágicos y la subsiguiente necrosis tisular. Los pólipos más pequeños suelen ser sésiles, redondeados, con una superficie escasamente vascularizada, de un color semejante al del endometrio vecino, al que suelen seguir en sus modificaciones cíclicas (lo que en ocasiones suele dificultar el diagnóstico diferencial con los miomas submucosos, los cuales pueden también estar recubiertos de endometrio glandular normal). Sin embargo, a diferencia del mioma, en los pólipos los vasos de la superficie apenas son visibles y la consistencia es más blanda.

Los pólipos funcionales frente a los de tipo no funcional se distinguen por el aspecto del endometrio superficial, teniendo o no el mismo aspecto que el endometrio

circundante. Los pólipos funcionales son poco frecuentes ya que adquieren un tono grisáceo y transparente, con escaso punteado glandular, debido al edema de su estroma. Si bien las glándulas del pólipo y las del endometrio circundante pueden hallarse en la misma fase del ciclo, raramente son concordantes, mostrando en muchos casos un cuadro de maduración irregular. (Figura nº 5)

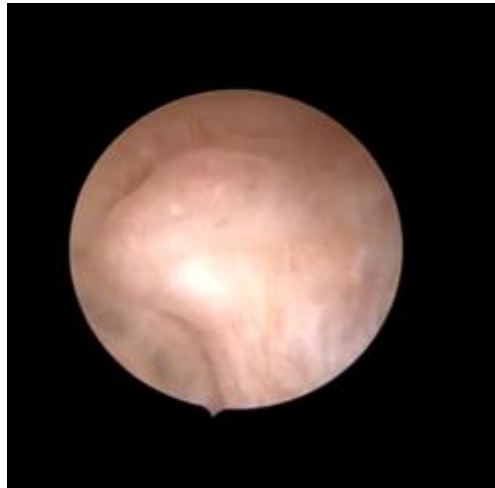


Fig. nº 5. Pequeño pólipo endometrial de aspecto funcional. Se observa aspecto similar al endometrio circundante.

El aspecto de los pólipos no funcionales contrasta con el endometrio vecino, siendo de coloración más grisácea y de consistencia más firme que los pólipos funcionales (Figura 6). Así mismo, pueden mostrar una gran variedad de cuadros histológicos que van desde la simple atrofia, pasando por el endometrio proliferativo, hasta la hiperplasia glandular simple o compleja, con o sin atipia. El diagnóstico de sospecha de estas diferentes variedades de pólipos no funcionales es difícil y depende de la presencia de una mayor o menor densidad glandular en la superficie, así como de la coexistencia o no de quistes glandulares y de una vascularización más o menos abigarrada. El diagnóstico definitivo tendrá que confirmarse mediante estudio histológico.

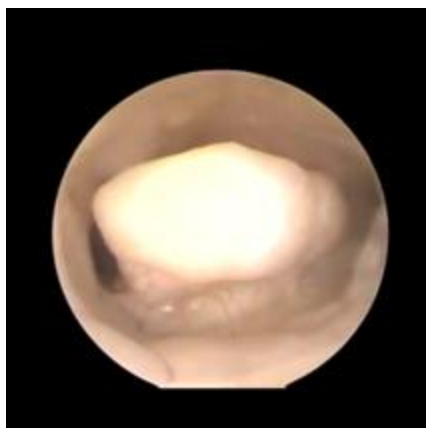


Fig. nº 6. Pólipo no funcional, con base en cara posterior.

Las mujeres en tratamiento con tamoxifeno o de edad muy avanzada suelen presentar pólipos asociados a un cuadro de hiperplasia quística inactiva y fenómenos de metaplasia mucoide en los epitelios glandulares, causantes de la gran hiperproducción mucosa en estos endometrios. En ocasiones, sobre todo en las pacientes en tratamiento con tamoxifeno, dicho endometrio es polipoide, mientras que en las de edad avanzada presenta un aspecto atrófico-quístico, con glándulas muy dilatadas que protruyen en la superficie, pudiendo asemejar un pólipo endometrial cuando están muy agrupadas entre sí.

La degeneración adenocarcinomatosa de un pólipo endometrial es de un 5% ³⁶, siendo más frecuente la propagación al pólipo de un adenocarcinoma vecino.

e) Anatomía patológica

El diagnóstico definitivo de pólipo endometrial se basa en la evaluación histológica tras su exéresis, lo que permite diferenciarlo de otras entidades y descartar malignidad. Si la obtención del pólipo ha sido mediante polipectomía, la totalidad del

pólipo estará incluida en la pieza quirúrgica (Figura 7). Sin embargo, si el pólipo se ha diagnosticado por biopsia endometrial en consulta, la polipectomía se deberá de completar, si está indicada, para alivio de síntomas o descartar malignidad.



Figura nº 7. Visión histológica de un pólipo endometrial.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial incluye lesiones estructurales de la cavidad uterina, principalmente miomas submucosos. Habitualmente es posible diferenciarlos mediante ecografía o histerosonografía. Su visualización mediante histeroscopia también permite distinguirlos, ya que los pólipos presentan un aspecto más rojizo, blando y friable, en comparación con los miomas, que son blanquecinos y duros. El diagnóstico diferencial definitivo se realiza mediante evaluación histológica.

El diagnóstico diferencial más difícil se establece con los miomas pedunculados que imitan pólipos y los pólipos aplanados y sésiles que aparentan hiperplasia focal ó leiomiomas. La utilización de los criterios de doppler color de un único vaso central para el pólipo y de hipervascularización generalizada para los miomas, ayuda a esclarecer este, a veces difícil, diagnóstico diferencial. Si los miomas submucosos tienen un pedículo, el diagnóstico diferencial es difícil incluso con histeroscopia y será la biopsia la que aclare el resultado^{33, 37}. (Figura nº 8)



Fig. nº 8. Mioma submucoso. Nótese la similitud entre la ecogenicidad de la formación y el miometrio.

El diagnóstico diferencial más importante de los pólipos endometriales ha de hacerse con el carcinoma endometrial. Los límites regulares, la ecoestructura homogénea, el aspecto hiperecogénico y la preservación del halo subendometrial en ecografía son las claves para llegar al diagnóstico de pólipo endometrial.

Durante la segunda mitad del ciclo y si el pólipo es grande y ocupa toda la cavidad uterina, puede ser difícil de distinguir de la hiperplasia endometrial. El borde brillante del pólipo endometrial y la presencia de un pedículo vascular deben ser los signos para llegar al diagnóstico. En casos difíciles, solamente la histerosonografía ó la histeroscopia aclaran el diagnóstico ^{33, 34}. (Figura nº 9)

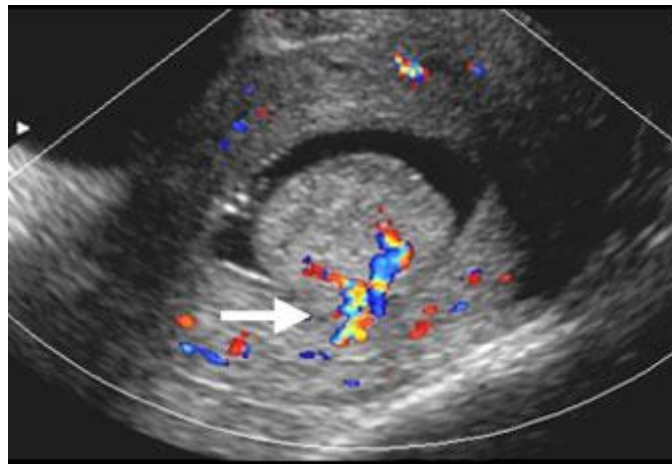


Fig. nº 9: Pólipo endometrial con un pedículo vascular.

En las pacientes en tratamiento con tamoxifeno la ecografía puede detectar quistes endometriales que resultan de cambios adenomiomatosos y que provoca que el endometrio aparezca engrosado, mostrando una variedad de imágenes complejas. En

estos casos, puede pasarse por alto la existencia de un pólipo endometrial y la histerosonografía o la histeroscopia son las pruebas de elección.

Los coágulos de sangre ocasionalmente suponen un difícil diagnóstico diferencial con los pólipos. A menudo los coágulos asemejan múltiples filamentos cruzando el canal pero también pueden presentarse como una masa.

Las sinequias uterinas pueden también mostrar un aspecto ecográfico ecogénico, pero se extienden de pared a pared sin que se aprecie ninguna masa y generalmente se identifican en la histerosonografía sin que exista confusión con los pólipos endometriales ³⁸.

- **HISTEROSCOPIA**

La histeroscopia es una técnica de amplio uso en la práctica ginecológica, que utiliza un telescopio introducido en el interior del útero, vía vaginal y cervical para visualizar el interior de la cavidad endometrial. También puede valorar la vagina, el cérvix, el canal endocervical y los orificios tubáricos. Se puede utilizar como instrumento diagnóstico y/o terapéutico.

INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES

Las principales indicaciones para realizar una histeroscopia son las siguientes: estudio de la hemorragia uterina anómala tanto en mujeres premenopáusicas como postmenopáusicas, sospecha de pólipo endometrial o hallazgo de endometrio engrosado en ecografía, retención de dispositivos intrauterinos u otros cuerpos extraños, sospecha de miomas submucosos tipo 0, I o II y evaluación de algunos miomas intramurales, malformaciones müllerianas del útero, sinequias uterinas, estudio del canal endocervical, así como confirmar o descartar la sospecha de neoplasia de endometrio o deseo de esterilización mediante inserción de dispositivos intratubáricos. (Tabla2)

**TABLA 2. INDICACIONES DE HISTEROSCOPIA AMBULATORIA SEGÚN
LA GUÍA DE HISTEROSCOPIA EN CONSULTA (2013) DE LA SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

Hemorragia uterina anormal (HUA) en mujeres premenopáusicas

HUA en mujeres postmenopáusicas

HUA en otras situaciones

Hallazgos ecográficos en pacientes asintomáticas
--

Anomalías müllerianas

Estudio de esterilidad/infertilidad

Extracción de DIUs u otros cuerpos extraños

Diagnóstico y extracción de restos trofoblásticos

Lesiones endocervicales

Esterilización tubárica

La utilización de la histeroscopia para estas indicaciones tiene la ventaja de permitir un abordaje diagnóstico y terapéutico en el mismo momento, dependiendo de la patología, y supone una mayor seguridad en la evaluación intracavitaria frente a técnicas sin visión directa como ecografía o biopsia endometrial ciega.

Sin embargo, la histeroscopia presenta algunas limitaciones, como el estudio de patología miometrial, tubárica o de la serosa y cara externa uterina. En estas ocasiones pueden ser necesarios procedimientos adicionales como la laparoscopia, o histerosalpingografía.

La histeroscopia tiene escasas contraindicaciones, entre las que se encuentra el embarazo en curso, enfermedad inflamatoria pélvica activa, incluyendo infección por agentes como el virus herpes simple ³⁹ y cáncer cervical o endometrial. Además, en algunos casos de retención de productos de la gestación post-aborto o post-parto sí puede ser útil la evaluación intracavitaria mediante histeroscopia ^{40, 41}.

La metrorragia abundante no constituye una contraindicación de la histeroscopia, aunque puede limitar la visualización ⁴². Siendo la histeroscopia una técnica mínimamente invasiva, las contraindicaciones por enfermedad médica asociada, como estados de hipocoagulabilidad o enfermedad cardíaca, son extremadamente raras.

MATERIAL

El histeroscopio es el instrumento utilizado para esta técnica que permite la visualización directa de la cavidad endometrial. Está constituido por una óptica que se introduce por una vaina que contiene otros canales para los instrumentos de trabajo y la infusión de suero. Actualmente los histeroscopios que utilizaban CO₂ y glicina como medio de distensión están en desuso. Existen diferentes tipos de histeroscopios según su finalidad, diagnóstica o quirúrgica, con diferente tamaño y ángulo de visión.

El desarrollo de la histeroscopia ha permitido disminuir el tamaño de los histeroscopios y el instrumental, lo cual, junto con una mayor experiencia por parte de los cirujanos ginecólogos, ha conseguido considerar esta técnica como mínimamente invasiva, realizándose mayoritariamente de forma ambulatoria en consulta.

- Histeroscopio

Está compuesto por una vaina metálica que alberga los canales de óptica, trabajo e infusión. Su diámetro externo se sitúa entre los 3,1 y 10mm, dependiendo del modelo. Cuanto menor es el diámetro externo, menor es el dolor que produce a la paciente. Este dolor aumenta si se precisa dilatación cervical, que habitualmente es necesaria en vainas de más de 5mm de diámetro externo. En estos casos, al igual que en procedimientos histeroscópicos complejos, es aconsejable la utilización de algún método analgésico o anestésico.

En histeroscopia ambulatoria se suelen utilizar mini-histeroscopios (de 3-3,5mm), que se asocian a un dolor significativamente menor⁴³. Dos estudios

aleatorios han demostrado esta disminución significativa de dolor con histeroscopios de menor calibre ^{44, 45}.

Algunos histeroscopios de diseño más simple utilizan el mismo canal para los instrumentos de trabajo y la infusión de medio de distensión, pero pueden presentar fugas del medio. Otros histeroscopios están formados por dos vainas: una interna que contiene el canal de entrada del medio de distensión y el canal de trabajo (de 5-7 Fr) y una externa para extracción del medio de distensión (habitualmente suero salino) que permite un flujo laminar. En algunos casos la vaina de aspiración permite la salida de piezas pequeñas de material endouterino, sin obligar a la salida del histeroscopio para su extracción.

La longitud del histeroscopio oscila entre 260 y 302 mm, desde la conexión a la cámara hasta la punta distal. A mayor longitud, mayor comodidad para el ginecólogo al estar más lejos de la paciente.

La mayoría de histeroscopios son rígidos, pero aquellos de tamaño por debajo de 5mm pueden ser semi-rígidos o flexibles. La ventaja de éstos es la disminución del dolor intraoperatorio. Sin embargo, la calidad de la imagen es peor que en los histeroscopios rígidos y son más costosos ^{43, 46}. En un ensayo clínico realizado por Unfried y cols. el dolor experimentado por mujeres pre y post-menopáusicas durante la histeroscopia diagnóstica con un histeroscopio rígido de 3,7 mm de diámetro externo fue comparado con otro flexible de 3,6 mm. La diferencia en dolor percibido fue significativa a favor del grupo en el que se utilizó el histeroscopio flexible, pero la calidad de la imagen fue peor ⁴⁷.

La utilización de histeroscopios flexibles es de especial interés en pacientes que presentan alguna distorsión anatómica uterina, así como en

anteversión o retroversión forzada, pues permite la flexión de su parte distal para visualizar y trabajar sobre zonas de difícil acceso con el histeroscopia rígido.

- Medio de distensión

La utilización de un medio de distensión en histeroscopia permite una visión global de la cavidad, al conseguir separar las paredes endometriales. Los medios más utilizados son los de baja viscosidad. El dióxido de carbono se utiliza únicamente para histeroscopia diagnóstica y actualmente está en desuso.

A pesar de que los histeroscopios de contacto han sido desarrollados, se utilizan muy infrecuentemente, siendo mayoritarios los histeroscopios de sistema óptico directo, que precisan un medio de distensión para una visión global de la cavidad. Los sistemas de contacto sólo permiten visualizar el tejido en contacto con la lente ⁴⁸, por lo que pueden pasar por alto patología importante si no se sigue una metodología exhaustiva.

El medio de distensión ideal es aquel que permite una adecuada visualización, que es no conductor, de bajo coste, no tóxico ni hemolítico, hipoalergénico y que presenta un rápido aclaramiento del organismo. Los medios de alta viscosidad ya no se usan por la alta tasa de complicaciones a las que se asocian, como desequilibrio hidroelectrolítico, anafilaxis o coagulación intravascular diseminada ^{49, 50}. Un ejemplo es el dextrano al 32%.

Actualmente se prefieren los medios de baja viscosidad, que se dividen en pobre y ricos en electrolitos. Los que contienen electrolitos son el suero salino y la solución de Ringer-lactato, con capacidad conductora de la corriente eléctrica, por lo que no se deben utilizar con energía monopolar – sí se pueden usar con energía bipolar o mecánica. Los medios adecuados para energía

monopolar son los que no contienen electrolitos, como glicina al 1,5%, dextrosa al 5% o sorbitol al 5% ⁵¹.

Todos los medios deben ser isotónicos para no alterar el equilibrio osmolar entre los medios intra y extracelular. El principal riesgo de los pobres en electrolitos es la hiponatremia, en caso de absorción de grandes cantidades, mientras que el paso a torrente circulatorio de medios electrolíticos puede suponer una sobrecarga de fluidos, llegando a edema pulmonar o insuficiencia cardiaca congestiva en casos extremos ⁵².

La monitorización de fluidos la realiza un dispositivo, que permite un adecuado control de la cantidad de líquido utilizado, especialmente si es mayor de 500 mL. Los más precisos son aquellos sistemas que tienen puerto doble para entrada y salida del líquido, que se puede conectar a un sistema de aspiración. Las bombas de histeroscopia automáticas (Figura nº 10) presentan como ventajas el control inmediato de fluidos, la posibilidad de establecer un volumen máximo de entrada, la medición de la presión intrauterina y la posibilidad de seleccionar manualmente una presión constante, para cuyo mantenimiento realiza ajustes de volumen y velocidad de flujo. El volumen máximo recomendado es 1000 mL para medios no electrolíticos y 2500 mL para los electrolíticos, en mujeres menores de 50 años y sin patología asociada ⁵¹.

Se debe trabajar con la mínima presión uterina posible, a 70-80 mm Hg, pudiendo aumentar la presión si necesario hasta 125-150 mm Hg en casos de sangrado activo o presencia de coágulos, cavidades poco distensibles o con miomas de gran tamaño. En estos casos el control de fluidos debe ser exhaustivo, intentando realizar el procedimiento en el menor tiempo posible y

bajando la presión cuando no sea necesario, para evitar una mayor absorción de líquido.

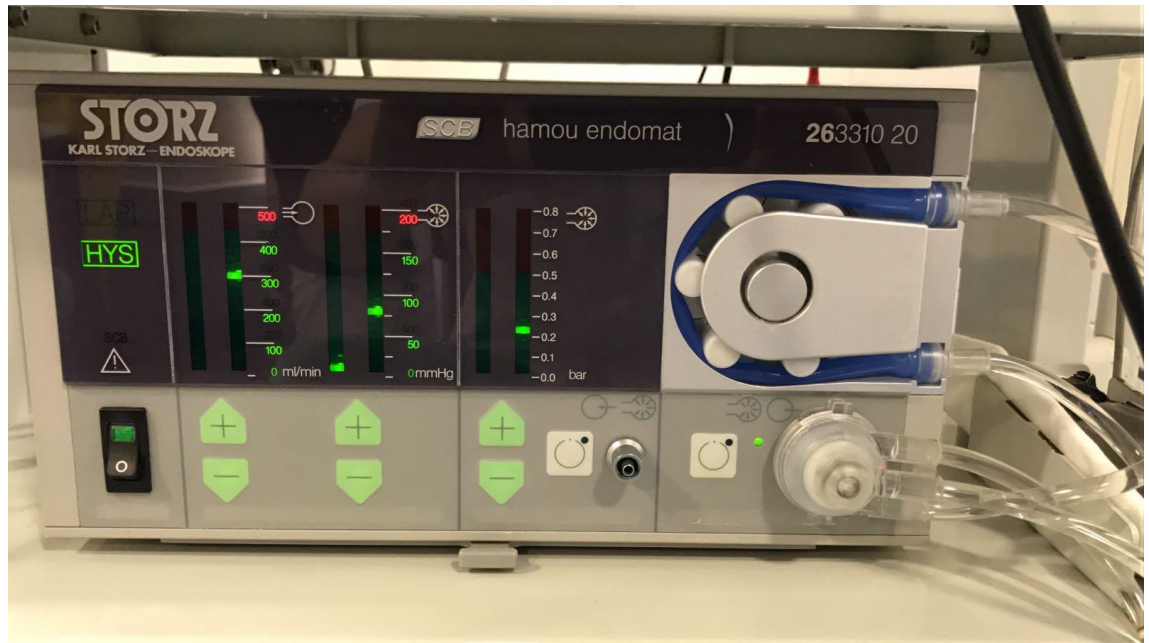


Figura n°10. Bomba de infusión Hamou Endomat® de suero salino fisiológico para histeroscopia, de Storz®.

- Sistema de óptica

El telescopio está formado por tres partes: una lente monocular, un cañón y una lente objetivo, que determinarán la imagen final. Los más utilizados son de 2,7-2,9 mm de grosor⁵³. Un sistema de vídeo permite visualizar las imágenes captadas por la lente monocular o videocámara endoscópica en un monitor de televisión y grabarlas para documentación.

El ángulo de visión del telescopio también influye en la imagen. La angulación del extremo distal de la óptica puede oscilar entre 0, 12 y 30°. Los

histeroscopios de 0 grados darán una imagen panorámica y aquellos de mayor grado aumentarán el ángulo de visión, permitiendo visualizar zonas de difícil acceso o cavidades irregulares. Las más utilizadas son las de 30°, que permiten visualizar cantos, cuernos e irregularidades sin mover el histeroscopio, tan sólo con el giro sobre sí mismo ⁵⁴.

La calidad de la imagen visualizada a través del histeroscopio, está relacionada con su diámetro externo. Una mayor calidad de imagen requiere un mayor diámetro, aumentando, por tanto, el coste final. Habitualmente se reserva este tipo de cámaras para histeroscopias quirúrgicas más complicadas, utilizando las de menor calibre para histeroscopia diagnóstica o con procedimientos quirúrgicos sencillos.

La iluminación en histeroscopia proviene de una fuente de luz que se conecta al histeroscopio mediante un cable de fibra óptica, que permite la transmisión de luz sin transmisión del calor. Se trata de un cable frágil que debe manipularse con cuidado, evitar doblarlo y asegurar una esterilización adecuada para evitar la rotura de fibras internas y la pérdida de calidad, prolongando así su vida útil ⁵⁵. Las fuentes de luz se basan en halógeno o xenón, siendo las segundas más costosas pero que aportan una luz blanca y una calidad de imagen superior. 175 W de potencia son suficientes para intervenciones rutinarias, pero se recomiendan 300 W para realizar todo tipo de intervenciones ⁵⁴.

- Instrumentos quirúrgicos

Para realizar exéresis de lesiones, ablación o resección por histeroscopia existen una serie de instrumentos adaptados a cada procedimiento.

En procedimientos poco invasivos se suelen utilizar vainas con canales de trabajo para la introducción de los instrumentos. Algunos fabricantes han desarrollado instrumentos que se encuentran fijos al histeroscopio, pero están en desuso porque tienen que ser introducidos y manipulados en bloque con todo el histeroscopio. Los instrumentos utilizados pueden ser rígidos, semirrígidos o flexibles. Los flexibles o semirrígidos se introducen a través del canal de trabajo de la vaina, tienen un diámetro de 2 a 3 mm ⁵⁶ e incluyen pinzas de agarre, de biopsia, tijeras o electrodos puntiformes. Habitualmente son instrumentos frágiles que deben ser utilizados con precaución. (Figura 11)

Los instrumentos electroquirúrgicos emplean energía bipolar, pueden ser utilizados con suero salino como medio de distensión, y son específicos del procedimiento para el que se utilizan. Otros instrumentos quirúrgicos utilizan láser como fuente de energía. La energía es liberada en forma de fotones por un átomo que es estimulado por una fuente externa de energía. Se pueden utilizar con suero salino como medio de distensión y en general es bien tolerado, aunque su uso no es muy frecuente.

Otros instrumentos como resectoscopios o morceladores histeroscópicos serán explicados en el apartado “polipectomía por histeroscopia”. Además existen otros instrumentos desarrollados para otros procedimientos histeroscópicos no relacionados con este tema, como los dispositivos Essure® de esterilización tubárica por histeroscopia o los instrumentos de ablación endometrial.

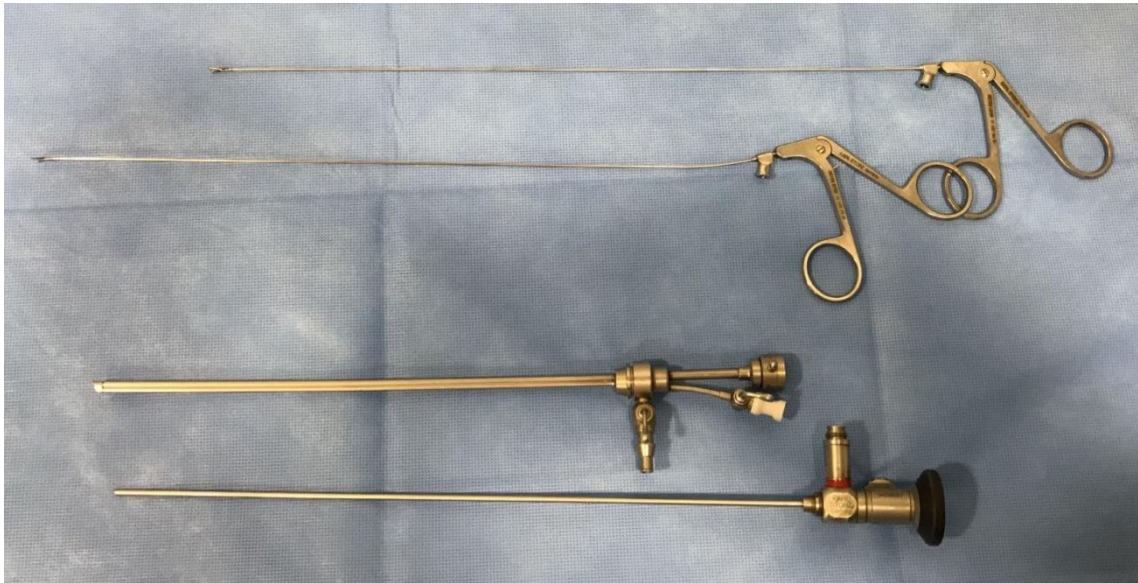


Figura n° 11. Instrumental de histeroscopia. De arriba abajo: pinza de agarre histeroscópica, tijera histeroscópica, vaina interna y óptica, de Storz®.

TÉCNICA

La preparación de la mesa quirúrgica y la colocación de la paciente son tan importantes en histeroscopia como en cualquier procedimiento quirúrgico, ya que permitirán un desarrollo fluido del procedimiento y una mayor preparación en caso de complicaciones. La paciente deberá colocarse en posición de litotomía. La aplicación de métodos analgésicos o anestésicos será revisada en el siguiente apartado. Se recomienda realizar antisepsia del introito vaginal con suero salino o povidona yodada ⁵⁷.

A pesar de que la introducción del histeroscopio en el canal cervical se puede realizar mediante colocación de espéculo, generalmente se recomienda que se realice mediante vaginoscopia. La navegación a través de la vagina bajo visión directa

permitirá acceder al canal cervical causando el menor dolor posible a la paciente. Esta técnica en ocasiones se denomina técnica “no touch” o “sin tocar” porque se realiza sin espéculo, con la introducción del histeroscopio directamente a través del introito vaginal⁵⁸. Un metaanálisis de Cooper y cols. del British Journal of Obstetrics and Gynecology demostró que la entrada mediante vaginoscopia se asocia a una disminución significativa del dolor⁵⁹. Esta técnica no podrá realizarse en los casos que requieran histeroscopia operatoria con dilatación cervical. Se aconseja que se realice con un histeroscopio de pequeño calibre (a ser posible menor de 4 mm) rígido o semirrígido, con una presión de infusión de 150 mm Hg⁶⁰. Mediante esta técnica podremos también inspeccionar el endocervix mientras el histeroscopio se introduce a través de él para acceder a la cavidad endometrial, estudiando posibles lesiones endocervicales que requieran evaluación.

La cavidad uterina se distenderá tras la entrada del histeroscopio. Una vez distendida se debe disminuir a 100 mm Hg o menos la presión, para evitar un mayor malestar en la paciente y el aplanamiento de las lesiones, que podrían pasar desapercibidas. Se debe estudiar la cavidad uterina de forma sistemática, incluyendo las cuatro paredes (anterior, posterior y laterales) y el fondo, así como los orificios tubáricos y cualquier anomalía que presente la cavidad.

Entre el 1 y el 3% de la patología endometrial pasa desapercibida, tanto de origen benigno como maligno⁶¹, por lo que se recomienda biopsia endometrial de cualquier alteración del endometrio, así como en casos de enfermedad difusa o en pacientes con metrorragias sin filiar que presentan cavidad normal.

POLIPECTOMÍA POR HISTEROSCOPIA

La polipectomía bajo visión histeroscópica es el tratamiento de elección para los pólipos endometriales. La visualización directa por histeroscopia es la vía de abordaje preferida, ya que el legrado a ciegas puede pasar por alto pequeños pólipos y otras irregularidades endometriales ⁶². Existen varios instrumentos que pueden utilizarse para reseca pólipos, como son pinzas de agarre, tijeras histeroscópicas, resectoscopios, morceladores o sondas electroquirúrgicas bipolares ^{62, 63}.

Las complicaciones de la polipectomía por histeroscopia son mínimas, las mismas que para cualquier procedimiento histeroscópico, con un mayor riesgo de sangrado.

Los pólipos sintomáticos en pacientes pre o postmenopáusicas, aquellos asintomáticos en premenopáusicas con factores riesgo de hiperplasia o cáncer endometrial, pólipos mayores de 1,5 cm ²⁸ en premenopáusicas y cualquier pólipo en postmenopáusicas son las principales indicaciones de polipectomía por histeroscopia ⁵³. Los instrumentos más utilizados para polipectomía por histeroscopia son los siguientes:

- Tijeras mecánicas.

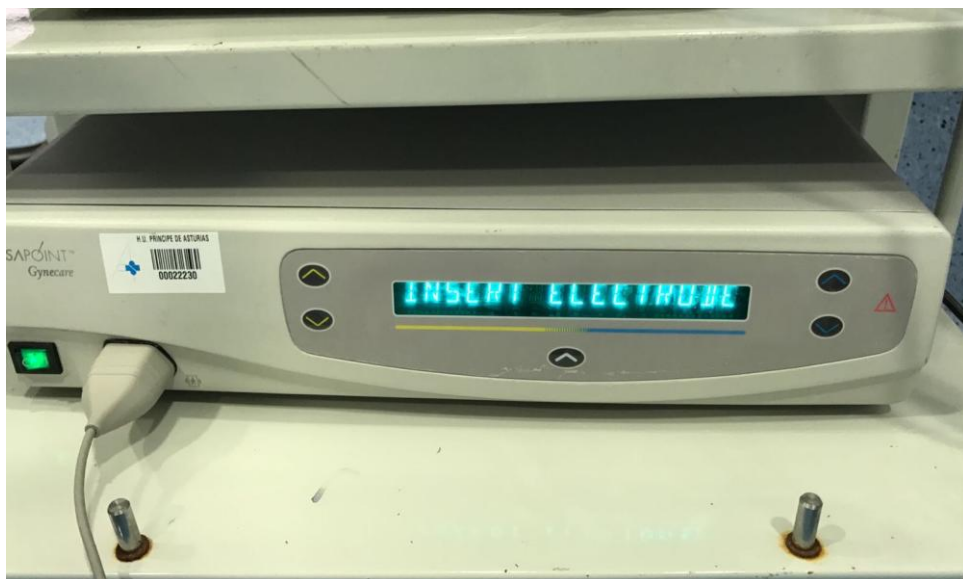
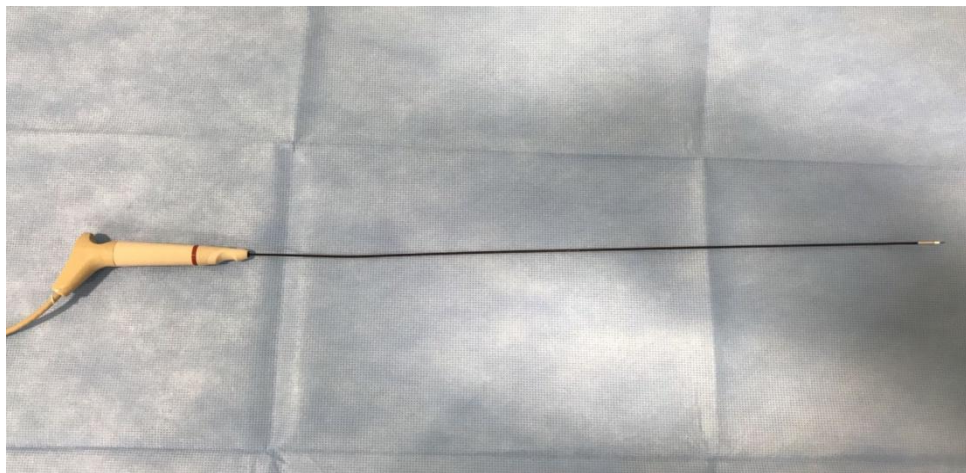
Utilizan energía mecánica y son manipuladas por el cirujano. Son de fácil utilización, pero están limitadas por el tamaño de los pólipos y el tiempo de procedimiento, ya que requieren más tiempo operatorio que los instrumentos con fuente de energía externa.

Se utilizan conjuntamente con pinzas de agarre y de biopsia que facilitan la extracción del material obtenido.

- Electrodo bipolar.

Consiste en un generador electroquirúrgico bipolar coaxial con diferentes modos operativos (corte, coagulación o “blend”) con un electrodo flexible de bajo calibre (5 Fr en caso de Versapoint®). Se introduce a través del canal de trabajo del histeroscopia diagnóstico ⁶⁴. (Figuras 12 y 13)

También se han inventado electrodos que permiten la vaporización tisular (por ejemplo VaporTrode®), cuya principal ventaja es que no precisa la extracción de tejido. Sin embargo, su desventaja es la ausencia de muestra para estudio histológico.



Figuras nº12 y 13. Electrodo bipolar Versapoint® de Gynecare® y fuente de energía.

- Resectoscopio

Se utiliza más frecuentemente en histeroscopia en quirófano bajo anestesia, ya que habitualmente tienen un diámetro externo entre 7 y 9 mm y precisan dilatación cervical y un histeroscopio de mayor calibre para su uso. Consisten en un asa quirúrgica o una bola de coagulación y una fuente de energía eléctrica que actualmente suele ser bipolar. En caso de energía monopolar se debe colocar placa eléctrica a tierra y utilizar medios no conductores como medio de distensión (por ejemplo glicina). Los resectoscopios bipolares utilizan medios de distensión electrolíticos como suero salino fisiológico o solución Ringer lactato ⁶⁵.

- Morcelador histeroscópico

Consiste en una cuchilla rotatoria que corta el tejido o las lesiones antes de ser aspiradas por el morcelador ⁶⁶. Está formado por dos vainas metálicas concéntricas huecas que se introducen en un histeroscopio rígido. El giro del tubo interno dentro del externo a más de 500 revoluciones por minuto permite la extracción del material por aspiración ⁵³. Existen morceladores histeroscópicos de 6, 7 y 9 mm, y recientemente se han desarrollado mini-morceladores para histeroscopia (de 4 mm) ⁶⁷ que permiten realizar el procedimiento en consulta sin necesidad de dilatación cervical y con un grado tolerable de dolor con los métodos analgésicos habitualmente utilizados.

Las principales ventajas del morcelador son: una única inserción del dispositivo, ya que tiene un sistema de aspiración que permite la retirada del material según se va resecando, un campo de visión claro debido a que el tejido flotante es aspirado, un diseño simple mecánico que reduce el daño endometrial

y elimina el riesgo lesión por energía eléctrica, un adecuado control de fluidos y presión intrauterina y la extracción de la totalidad del tejido para su estudio histológico. Además, no genera burbujas, lo que mejora la visión y reduce el riesgo de embolismo gaseoso ^{63, 68}. (Figuras 14 y 15)

Sin embargo, el morcelador, al no utilizar energía eléctrica, no puede coagular vasos sangrantes que aparezcan durante la cirugía, siendo éste su principal inconveniente.

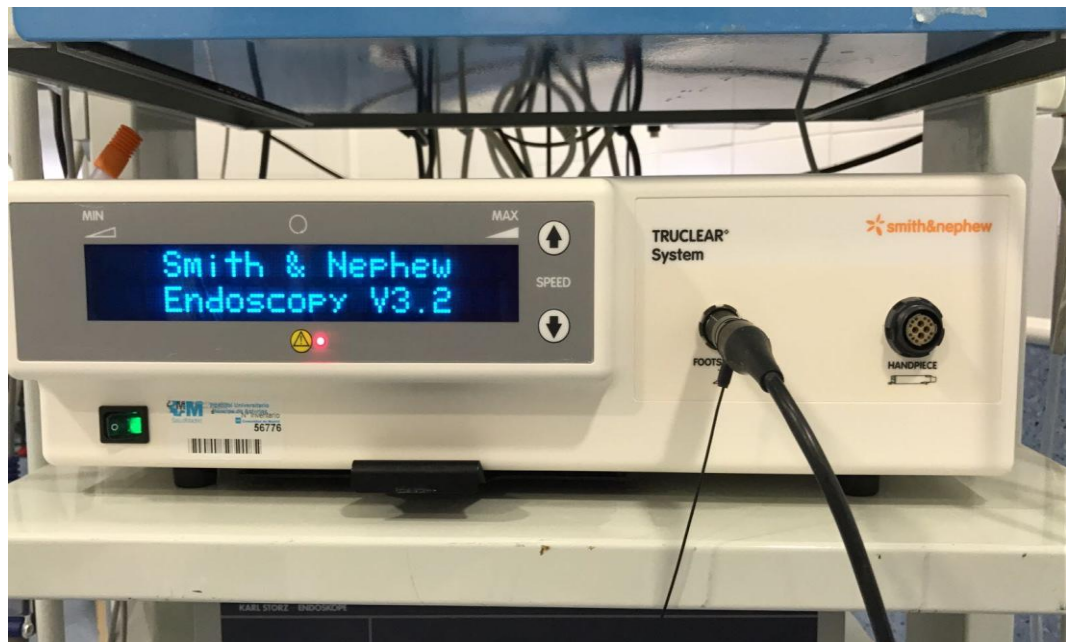


Figura nº 14. Sistema de morcelación histeroscópico Truclear® de Smith&Nephew®: fuente de energía.



Figuras nº 15. Sistema de morcelación histeroscópico Truclear® de Smith&Nephew®: morcelador, histeroscopio especializado y adaptador.

- **CONTROL DEL DOLOR DURANTE LA HISTEROSCOPIA**

La histeroscopia en consulta es una técnica ambulatoria que permite realizar procedimientos diagnósticos y ambulatorios y que presenta numerosas ventajas frente a la histeroscopia en quirófano: no requiere ingreso hospitalario, pruebas preoperatorias o anestesia general o regional. Además, permite disminuir el periodo de recuperación postoperatoria, el coste global y la tasa de complicaciones, tales como desgarros cervicales, perforación uterina y aquellas relacionadas con los medios de distensión.

La histeroscopia ambulatoria es el procedimiento de elección para diagnóstico de patología endometrial, hemorragia uterina anómala, así como para procedimientos terapéuticos o esterilización transcervical. El objetivo es realizar tantas histeroscopias en consulta como sea posible, siempre que se desarrollen de forma efectiva y segura.

Pese a estas ventajas, el dolor sigue siendo la principal causa de fracaso de la histeroscopia ambulatoria ^{69, 70, 71}. Los factores relacionados con el dolor durante la histeroscopia son poco conocidos, lo que se suma a la controversia existente sobre la anestesia y analgesia en histeroscopia ambulatoria, ya que hasta la fecha no existe evidencia de calidad sobre este asunto.

Según Nagele y cols, el 84% de las histeroscopias fallidas se deben a malestar ⁶⁹. De Iaco y cols ⁷⁰ declaran que un 34,8% de las pacientes que son sometidas a histeroscopia diagnóstica sin anestesia sufren dolor severo, y el estudio de Carvalho y cols ⁷¹ halló que un 68,4% de las pacientes padecieron dolor moderado o severo (medido mediante una puntuación en Escala Visual Analógica – EVA – mayor de 50 sobre 100 inmediatamente tras la intervención).

Un adecuado conocimiento de la anatomía del dolor permite comprender la fisiología del dolor en histeroscopia. Existen dos vías de inervación de la pelvis

femenina: de la segunda a la décima fibra simpática torácica inervan el fondo uterino a través del plexo hipogástrico inferior, que entra por los ligamentos uterosacros e infundibulopélvico, formando los plexos ováricos ⁷²; mientras que de la segunda a cuarta raíz sacra inervan vagina, cérvix y segmento uterino inferior mediante fibras parasimpáticas que forman el plexo de Frankenhauser o uterovaginal. Este plexo alcanza el útero a través de los ligamentos cardinales ^{72, 73}. Existe un plexo en la interfase miometrio-endometrial, que inerva estas dos estructuras, aunque únicamente el tercio basal del endometrio está innervado ⁷⁴. La innervación del miometrio se puede ver alterada por diversas patologías, como la endometriosis o adenomiosis ⁷⁵.

Durante la histeroscopia el dolor se produce principalmente con la colocación de espéculo y pinza de Pozzi cervical, la dilatación, el paso de histeroscopio por el canal endocervical y la distensión del útero. Además, los procedimientos operatorios que dañan las paredes endometriales también son dolorosos; un ejemplo de esto es la biopsia endometrial, la polipectomía, miomectomía, ablación o la esterilización mediante dispositivo Essure® ^{71, 76, 77}.

Algunos autores sugieren que dada esta compleja innervación de la pelvis, se requiere varios puntos de anestesia para un correcto control del dolor, que puede incluir anestesia para e intracervical e inyección de agentes tópicos en el canal endocervical y la cavidad endometrial ⁷³.

El abordaje “sin tocar” en histeroscopia consiste en entrada directa mediante vaginoscopia e hidrodilatación del cérvix para su dilatación (evitando de esta manera el uso de espéculo y pinzas de Pozzi cervicales) junto con el uso de instrumentos de pequeño calibre. Este abordaje permite disminuir el dolor percibido por las pacientes durante el procedimiento. Además, se ha demostrado que la utilización de suero salino fisiológico es más segura y confortable que el dióxido de carbono y glicina como medio

de distensión ⁷⁸. No se ha conseguido probar que el calentamiento del medio de distensión a temperatura fisiológica de 37,5 °C disminuya el dolor ⁷⁹.

Un ensayo clínico controlado y aleatorizado de 216 pacientes, realizado por Sagiv y cols., que compara histeroscopia con vaginoscopia sin anestesia con histeroscopia con colocación de espéculo y pinza de Pozzi y anestesia paracervical, demostró una diferencia significativa a favor de la vaginoscopia en escala EVA de dolor ⁸⁰.

El dolor también disminuye cuanto menor sea el diámetro externo de histeroscopio. Los avances técnicos han permitido disminuir este calibre hasta conseguir minihisteroscopios (diámetro menor de 3,5 mm). Una reducción de 1 o 2 mm de diámetro supone una reducción en el área de sección del histeroscopio de un 50 a 75%. Esto mejora el paso del histeroscopio por el canal endocervical, disminuyendo el dolor percibido por la paciente. Los histeroscopios flexibles también mejoran el dolor, al permitir una mejor adaptación del histeroscopio al canal endocervical ⁸¹. Sin embargo, esta técnica “sin tocar” no es siempre factible, e incluso cuando lo es puede ser dolorosa.

Con el fin de identificar los factores que influyen en el dolor percibido por las pacientes que son intervenidas mediante histeroscopia y estudiar los métodos analgésicos y anestésicos disponibles para histeroscopia en consulta, hemos realizado una revisión sistemática siguiendo las guías MOOSE (Meta- analysis of Observational Studies in Epidemiology) para revisiones sistemáticas, que ha sido publicada en la revista científica *Gynecology and Minimally Invasive Therapy* en septiembre de 2016 (Anexo 1). Los resultados de dicha revisión están expuestos a continuación.

Material y métodos

Hemos realizado una revisión comprensiva de literatura identificando estudios publicados en inglés que evalúan el dolor durante histeroscopia y métodos anestésicos para el manejo del dolor en histeroscopia en consulta. La población de estudio incluye mujeres que fueron intervenidas mediante histeroscopia en consulta. Las bases de datos de búsqueda fueron MEDLINE, Embase, PubMed y The Cochrane Library of Systematic Reviews. Buscamos meta-análisis y ensayos controlados y aleatorizados, centrándonos en el periodo de 2000 a 2015, pero otros estudios relevantes y revisiones también se han incluido, en los casos en que ningún o pocos estudios aleatorios se encontraron. También se buscó en el apartado de referencias de los papeles seleccionados para asegurar una revisión amplia de alta calidad.

De los 49 artículos seleccionados inicialmente se excluyeron 16 tras leer el “abstract” y los métodos porque no hacían referencias a datos de dolor o incluían histeroscopias realizadas en quirófano.

Finalmente, la búsqueda bibliográfica y la selección cuidadosa obtuvieron tres meta-análisis, tres revisiones, diecisiete ensayos clínicos, un ensayo controlado sin aleatorización, dos estudios de cohortes y cuatro estudios observacionales. Aunque todos estos estudios abordan el tema del dolor durante histeroscopia en consulta, existe heterogeneidad en su abordaje. Algunos posibles factores de confusión son los diferentes diseños de los estudios, que hace difícil la comparación entre ellos, y que incluyen diferentes métodos analgésicos y comparaciones con diversos métodos (con placebo, grupo control u otros métodos), lo que hace este análisis aún más difícil. Por tanto, no se ha podido realizar análisis de estratificación o regresión sobre factores

predictores ni análisis de sensibilidad (Tablas 3 y 4). El análisis de calidad de los ensayos revisados se presenta en la Tabla 5.

Tabla 3. Características de los estudios que identifican factores de riesgo de dolor durante histeroscopia

Estudio	Tipo de Estudio	Participantes	Intervención	Comparación	Medida de resultado	Datos
De Freitas ⁸²	Estudio observacional prospectivo	Mujeres intervenidas mediante histeroscopia sin analgesia o sedación	Histeroscopia con vaina de 3,5 mm de diámetro externo y vaginoscopia	Todas las pacientes sin analgesia	Escala Verbal 0- 100 y 15 minutos tras el procedimiento, dicotomizado a dolor aceptable (EV<7) o inaceptable (EV>7)	Porcentaje
Cicinelli ⁸¹	Revisión	Mujeres intervenidas mediante histeroscopia diagnóstica u operativa	Revisión de estudios observacionales y ensayos clínicos	Dolor con histeroscopia tradicional, vaginoscopia y bloqueo paracervical	Escala visual analógica (EVA)	Media (desviación estándar) o mediana (rango)
Carta ⁸³	Estudio observacional prospectivo	Mujeres intervenidas mediante histeroscopia	Histeroscopia diagnóstica con biopsia endometrial	Puntuación de dolor y ansiedad antes y después del procedimiento	Escala State-Trait Anxiety Inventory y EVA	Odds Ratio
Carvalho ⁷¹	Estudio de cohortes	Pacientes sometidas a histeroscopia	Histeroscopia diagnóstica sin anestesia	Dolor al final del procedimiento y a 15, 30 y 60 minutos después.	EVA	Mediana

Tabla 4. Características de los estudios que evalúan la reducción del dolor con métodos farmacológicos/ no-farmacológicos

Estudio	Tipo de estudio	Participantes	Intervención	Comparación	Medida de resultado	Datos
Ahmad⁸⁴	Revisión	Ensayos	Revisión	1. Analgésicos vs	Reducción en	Diferencia media
	sistemática y meta-análisis de la Cochrane Library	aleatorizados y controlados (EAC) que investigan intervenciones farmacológica para disminución del dolor en histeroscopia	sistemática y meta-análisis	placebo/no tratamiento 2. Analgésicos vs otros analgésicos	puntuación media de dolor	estandarizada (DME)
Tangsiwatthana⁸⁵	Revisión sistemática	EACs con mujeres sometidas a dilatación cervical e intervención uterina	Revisión sistemática	Paracervical vs placebo para dilatación cervical e intervención uterina	Reducción en puntuación media de dolor	DME
Kaneshiro⁸⁶	Revisión	EACs que evalúan	Revisión	1. Bloqueo paracervical	Escala Visual	Media (Desviación
	sistemática	manejo del dolor en esterilización por histeroscopia	sistemática	con lidocaína vs suero salino 2. Sedación consciente intravenosa vs analgesia oral	Analgésica (EVA)	estándar - DE)
Cooper⁸⁷	Revisión	Mujeres	Revisión	Diferentes tipos de anestésicos locales	EVA	DME
	sistemática y meta-análisis	intervenidas mediante histeroscopia diagnóstica y operatoria en consulta	sistemática y meta-análisis		Incidencia de episodios vasovagales	Porcentaje
Munro⁷³	Revisión	EACs publicados que comparan anestesia local con placebo o sin tratamiento para histeroscopia en consulta	Revisión	Anestesia intracervical / paracervical/intracavitaria tópica/ tópica cervical/ local combinada vs placebo/no tratamiento	Reducción de dolor	DME
Kabli⁸⁸	Ensayo clínico	Mujeres intervenidas mediante histeroscopia ambulatoria	Histeroscopia bajo anestesia local con 2mL de lidocaína 1% o anestesia local e intrauterina con 18mL de lidocaína en 250mL de suero salino como medio de distensión	Anestesia local cervical vs combinada cervical e intrauterina	EVA durante el procedimiento y a 10, 30 y 60 minutos tras el procedimiento	Mediana (DE)
Al-Sunaidi⁸⁹	Ensayo clínico	Mujeres intervenidas mediante	Anestesia local con 0.2mL de bupivacaína al	Anestesia local intracervical vs combinada local y	EVA durante el procedimiento y a 10, 30 y 60 minutos	Media (DE)

		histeroscopia ambulatoria para evaluación de la cavidad uterina	0.5% , anestesia paracervical con 4mL de bupivacaína al 0.5% a las 3 y 9 posiciones horarias del fornix vaginal	paracervical	tras el procedimiento	
Chudnoff ⁹⁰	Ensayo clínico controlado	Mujeres sometidas a esterilización por histeroscopia	Anesteia paracervical con 11 mL de lidocaina 1%. Inyección paracervical de 11 mL de suero salino	Bloqueo paracervical vs placebo	EVA en el momento de inyección, colocación de pinza de Pozzi, introducción del histeroscopio por el orificio cervical externo e interno y colocación de los dispositivos tubáricos	Media (DE)
Lukes ⁹¹	Ensayo clínico aleatorizado	Mujeres intervenidas de polipectomía y miomectomía mediante el dispositivo Myosure® por histeroscopia	Inyección paracervical – intracervical inyección o solo bloqueo intracervical con mezcla de 1% lidocaina y 0.25% bupivacaína.	Bloqueo para- intracervical vs bloqueo intracervical.	Escala de puntuación facial de Wong- Baker 0-10	Media (DE)
Issat ⁹²	Ensayo clínico randomizado y controlado	Mujeres intervenidas mediante histeroscopia ambulatoria	400 µg de misoprostol vaginal / 50mg/mL de ketoprofeno iv en 100mL de suero glucosado al 5% / 100 mL de suero glucosado al 5% iv / comprimidos vaginales placebo	Grupo 1: misoprostol vaginal y 100 mL de suero glucosado 5% iv. Grupo 2: ketoprofeno iv y comprimidos placebo vaginales. Grupo 3: 100mL de suero glucosado 5% y comprimidos placebo vaginales	EVA antes, durante y 5 y 15 minutos después del procedimiento	Mediana (rango)
Esin ⁹³	Ensayo clínico randomizado y controlado	Mujeres premenopáusicas sometidas a histeroscopia en consulta	200 µg de misoprostol sublingual 2 horas antes de la histeroscopia o spray de Xyllocaina al 10% durante el procedimiento	Grupo 1: misoprostol sublingual y spray placebo Grupo 2: Spray de Lidocaina y comprimidos placebo	EVA durante y 10 minutos después del procedimiento	Media (DE)
Hassa ⁹⁴	Ensayo clínico randomizado y controlado	Mujeres con esterilidad primaria a quien se realiza histeroscopia para estudio de esterilidad	200 µg de misoprostol vaginal 6 horas antes de histeroscopia, 100 mg de diclofenaco sódico rectal 60	Grupo 1: 200 µg de misoprostol vaginal y comprimidos placebo rectales. Grupo 2: comprimidos placebo vaginales y diclofenaco	EVA durante histeroscopia	Mediana (rango)

			minutos antes	rectal Grupo 3: comprimidos placebo rectales y vaginales		
Nagele ⁶⁹	EAC	Mujeres derivadas a consulta de histeroscopia ambulatoria	500 mg de ácido mefenámico vía oral o comprimidos placebo 1 hora antes de histeroscopia	Comprimidos de ácido Mefenamico vs placebo	EVA inmediatamente antes, en el momento de mayor dolor, inmediatamente después y 30 y 60 minutos tras el procedimiento	Mediana y cuartiles
Lin ⁹⁵	EAC	Mujeres intervenidas mediante histeroscopia en consulta	0.2 mg de buprenorfina o comprimidos placebo	Buprenorfina vs placebo	EVA en el momento de mayor dolor, evaluado por una enfermera entrenada	Media (DE)
Angioli ⁹⁶	EAC	Mujeres intervenidas mediante histeroscopia en consulta sin anestesia	Música administrada por estéreo a 50-60 dB de volumen durante histeroscopia	Grupo 1: musica. Grupo 2: sin musica.	EVA y escala State- Trait de ansiedad antes y después del procedimiento	Media (DE)
Del Valle ⁹⁷	Ensayo clínico controlado sin aleatorización	Mujeres sometidas a histeroscopia en consulta	Analgesia inhalatoria con mezcla equimolar al 50% de protóxido de nitrógeno y oxígeno , bloqueo paracervical con lidocaína al 1%	Grupo 1: Grupo control. Grupo 2: bloqueo paracervical. Grupo 3: óxido nitroso inhalado.	EVA al final del procedimiento	Media(DE) y mediana.
Keyhan ⁹⁸	Estudio de cohortes retrospective	Mujeres intervenidas mediante histeroscopias diagnósticas u operatorias en consulta	Protocolo de anestesia local multimodal con vagina, cervix, paracervix, región paracervical y cavidad endometrial como diana	Ninguno	Escala numérica de dolor 0-10 Tasa de terminación precoz del procedimiento debido al dolor	Media(DE) Número total

Table 5. Evaluación de la calidad metodológica (Jadad scoring system) de los ensayos incluidos en la revisión que estudian la reducción del dolor con medios farmacológicos y no farmacológicos en histeroscopia ambulatoria

Estudio	Aleatorizado	±1*	Doble ciego	±1*	Pérdias	Total	Calidad (>3 alta)
Al- Sunaidi ⁸⁹	1	1	0	0	1	3	Baja
Costello ⁹⁹	1	1	1	1	1	5	Alta
Kabli ⁸⁸	1	1	0	0	1	3	Baja
Lau ¹⁰⁰	1	1	1	1	1	5	Alta
Sagiv ⁸⁰	1	1	0	0	1	3	Baja
Shankar ⁷⁸	1	1	0	0	1	3	Baja
Chudnoff ⁹⁰	1	1	1	1	0	4	Alta
Lukes ⁹¹	1	1	0	0	1	3	Baja
Issat ⁹²	1	1	1	1	0	4	Alta
Esin ⁹³	1	1	1	1	1	5	Alta
Hassa ⁹⁴	1	1	1	1	1	5	Alta
Nagele ⁶⁹	1	1	1	1	0	4	Alta
Lin ⁹⁵	1	-1	0	0	0	0	Baja
Angioli ⁹⁶	1	1	0	0	0	2	Baja

* Descripción de la aleatorización y ciego: si los métodos están descritos y son adecuados se añade un punto extra, sino se resta.

Resultados y discusión

Varios estudios han sido realizados para estudiar los factores de riesgo y protección para percibir dolor durante histeroscopia. De Freitas Fonseca y cols estudiaron a 558 pacientes sometidas a histeroscopia ambulatoria sin anestesia con abordaje mediante vaginoscopia y Carta y cols. a otras 284, buscando predictores de dolor inaceptable ^{82, 83}. Los factores más asociados con el dolor fueron dismenorrea severa, dispareunia, menopausia, nuliparidad y dolor pélvico crónico ^{71, 83}.

La ansiedad puede tener un rol en la percepción del dolor ^{83, 96}. Algunos métodos de control de la ansiedad se han propuesto para reducir la percepción de dolor, como disminuir el tiempo de espera (con correlación estadística positiva, aunque débil, con el dolor percibido, según un estudio). Por el contrario, en el mismo estudio los valores de ansiedad *per se* medidos por la escala State-Trait Anxiety Inventory Scale) no obtuvo una correlación estadísticamente significativa ⁸³. Un ensayo aleatorizado utilizó música

durante la histeroscopia con el objetivo de reducir la ansiedad. Sus resultados demostraron que se redujo la ansiedad y el dolor percibido en el grupo que escuchó música durante el procedimiento (puntuación EVA de 4,83 en el grupo sin música vs 2,95 en el que sí la escuchó; $p < 0.001$). También reduce la tensión arterial sistólica y la frecuencia cardíaca, según Angioli y cols.⁹⁶, y distrae a la paciente de pensamientos que provocan ansiedad, haciéndolas enfocarlos en estímulos más agradables.

Los factores de riesgo de dolor relacionados con la histeroscopia son el uso de histeroscopios de 5 mm o mayores, espéculo, pinza de Pozzi, dilatadores cervicales, dióxido de carbono como medio de distensión, resección de pólipos mayores de 2,2 cm y procedimientos de más de 15 minutos de duración^{81, 85}. Carvalho y cols.⁷¹ hallaron un riesgo 30% mayor de dolor si el procedimiento dura más de tres minutos.

Los factores protectores frente a dolor inaceptable son la experiencia del histeroscopista (disminuye el riesgo a la mitad) y el abordaje “sin tocar”^{81, 83}.

Las pacientes con alto riesgo de sufrir un procedimiento doloroso pueden ser candidatas para anestesia. Aunque se han realizado muchos estudios sobre anestesia en histeroscopia, no existe un anestésico ideal y, paradójicamente, en ocasiones la aplicación del anestésico puede ser más dolorosa que no recibir anestesia, como ocurre a veces con anestesia paracervical, intracervical y tópica cervical^{84, 87}.

Se han descrito en la literatura diversos métodos anestésicos y analgésicos para histeroscopia en consulta, como analgesia oral o intravenosa, analgésicos no opioides como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o paracetamol, analgésicos opioides, anestesia local intrauterina, paracervical, transcervical o uterosacra y tópicos en forma de spray, gel o crema⁹⁸.

Los AINEs son analgésicos sistémicos que disminuyen la actividad uterina y el dolor mediante la inhibición de la enzima ciclooxigenasa, reduciendo las

prostaglandinas circulantes. Son efectivas disminuyendo el dolor en algunos procedimientos ginecológicos, especialmente en el periodo postquirúrgico. En este grupo se incluyen naproxeno, diclofenaco, ibuprofeno y ketorolaco ⁷⁷. Sin embargo, los estudios publicados arrojan resultados controvertidos sobre el uso de AINEs en histeroscopia. Tam y Yuen ¹⁰¹ no encontraron efecto beneficioso de diclofenaco vía oral administrado 1-2 horas antes, durante y después de histeroscopia convencional. En un ensayo clínico controlado y aleatorizado en mujeres nulíparas estériles, Hassa y cols. ⁹⁴ tampoco demostraron beneficio en cuanto a reducción del dolor con 100 mg de diclofenaco rectal 60 minutos antes de histeroscopia en consulta. El ketoprofeno tampoco disminuyó el dolor intraoperatorio, pero fue efectivo en dolor postoperatorio tras la histeroscopia ¹⁰². Los valores de EVA para ketoprofeno fueron mayores que los de misoprostol en otro ensayo clínico controlado y aleatorizado ⁹².

El acetaminofeno también inhibe la enzima ciclooxygenasa, actuando en el sistema nervioso central en lugar de en la periferia. Es una alternativa en casos de alergia o intolerancia a los AINEs ⁷⁷. El ácido mefenámico, un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas, también disminuye las prostaglandinas circulantes ⁶⁹.

Controvertidamente, un ensayo aleatorizado y controlado con placebo concluye que 500mg de ácido mefenámico administrados una hora antes de cirugía ambulatoria no es superior a placebo reduciendo el malestar durante el procedimiento, pero sí reduce el dolor postoperatorio a los 30 y 60 minutos de la histeroscopia ⁶⁹.

Un metaanálisis de la Cochrane Library , *Pain relief for outpatient hysteroscopy*, no ha demostrado ninguna reducción significativa del dolor con AINEs o analgésicos opioides antes o después del procedimiento ⁸⁴. Por el contrario, la Guía Green-top número 59 del Royal College de obstetras y ginecólogos de Reino Unido aconseja a mujeres que no presenten contraindicación tomar una dosis estándar de AINEs una

hora antes de la histeroscopia para disminuir el dolor del periodo postoperatorio inmediato ⁴³.

Los fármacos opioides también se han utilizado para el tratamiento del dolor en histeroscopia. Producen un efecto analgésico a través de su interacción con receptores endógenos opioides tipo mu. Producen analgesia y euforia. El más utilizado para procedimientos ginecológicos es el fentanilo, que produce sedación moderada de rápida instauración y corta duración. Puede ser revertido con naloxona⁷⁷. Sólo hemos encontrado un estudio aleatorizado en la literatura sobre analgésicos opioides, que fue realizado por Lin y cols ⁹⁵. Encontraron que la buprenorfina sublingual no sólo no es efectiva para aliviar el dolor asociado a histeroscopia, sino que además se asocia con importantes efectos adversos. Reportaron 38,8% de efectos adversos que incluyen mareo el 5%, náuseas o vómitos el 2,5%, y ambas en el 31,3% de los casos. La alta incidencia de estos efectos adversos limita el uso de opiáceos de forma ambulatoria ⁹⁸.

Se pueden considerar otros métodos analgésicos y anestésicos para disminuir el dolor intraoperatorio, por ejemplo la anestesia local. Según la Revisión Cochrane antes mencionada, los únicos que producen una reducción media significativa en puntuación del dolor durante y 30 minutos tras el procedimiento son los anestésicos locales ⁹⁸. En este grupo se incluye la anestesia paracervical, intracervical, transcervical, el bloqueo uterosacro y la aplicación tópica de spray, crema o gel sobre el cérvix. Un meta-análisis del British Medical Journal realizado por Cooper y cols. encontró que las inyecciones intra y paracervicales reducen de forma significativa el dolor en mujeres en las que se realiza histeroscopia ambulatoria, mientras que la anestesia tópica y transcervical no producen esta disminución ⁸⁷. La inyección paracervical fue significativamente superior a los otros métodos. También concluyeron que los anestésicos locales no tienen efecto significativo sobre la incidencia de episodios vasovagales. La revisión de Munro y

Brooks sobre anestesia local en histeroscopia en consulta también apoya que la anestesia paracervical es la única que produce un efecto anestésico consistentemente positivo. Cinco de los seis ensayos clínicos que incluyeron en su revisión demostraron reducción del dolor con paracervical comparado con placebo ⁷³. La anestesia paracervical también es efectiva en esterilización tubárica por histeroscopia, pero únicamente para el paso del histeroscopio por el canal cervical y para la manipulación del cérvix, no para la inserción de los dispositivos tubáricos ^{86, 90}.

A pesar de que la Revisión Cochrane de anestesia local paracervical para intervenciones uterinas no recomienda el uso de inyección paracervical porque no reduce el dolor intraoperatorio, esto no afecta a la histeroscopia en consulta, ya que la citada revisión incluye procedimientos que requieren dilatación cervical. Dicha revisión no recomienda anestesia local exclusiva si se precisa dilatación cervical ⁸⁵.

También se han estudiado los protocolos de bloqueo cervical combinados, especialmente en la resección de pólipos y miomas por histeroscopia ^{89, 91}. El ensayo clínico de Lukes y cols. encontró una diferencia estadísticamente significativa en puntuación del dolor entre un grupo que recibió combinación de anestesia para e intracervical y otro que sólo recibió intracervical (1,2 vs 2,1 respectivamente). Esto lo confirma otro ensayo clínico, que demostró una reducción significativa del dolor con anestesia combinada para e intracervical durante y tras 30 minutos del procedimiento ⁸⁹.

Existen muy pocos estudios que evalúen la anestesia local transcervical. Mientras que un estudio aleatorizado demostró que la instilación de 5 mL de lidocaína al 2% en la cavidad endometrial es efectiva para aliviar el dolor relacionado con la histeroscopia ¹⁰⁰, la solución de lidocaína y suero salino no fue efectiva en otro ³².

La aplicación tópica de anestesia local no reduce el dolor en histeroscopia, pero se aconseja su utilización si se va a aplicar pinza de Pozzi al cérvix ^{77, 87}. No se han

encontrado diferencias en puntuación de dolor con la aplicación de pinza de Pozzi entre spray de lidocaína y gel, según el estudio de Costello y cols (mediana en EVA de 18,5 y 15,3 respectivamente; $p=0.61$)⁹⁹.

La principal limitación de los estudios que analizan la anestesia local es que pueden no tener en cuenta el dolor experimentado por las pacientes durante la inyección del anestésico, que es un procedimiento doloroso en sí mismo⁸⁷. Habitualmente se deja algunos minutos pasar tras la aplicación del anestésico para que haga efecto, y eso puede no ser considerado por la paciente cuando es preguntada por el dolor percibido. Además, algunos autores consideran la colocación del espéculo como una de las partes más dolorosas de la histeroscopia, así como la inyección del anestésico, lo que podría limitar el efecto beneficioso de este tipo de anestesia^{87,98}.

Keyhan y Munro, en un estudio de cohortes retrospectivo que evalúa anestesia local multimodal, encontraron que el dolor asociado a la aplicación de la anestesia fue puntuado como superior que el asociado al procedimiento en sí mismo en histeroscopia diagnóstica [2,7 (puntuación de anestesia) vs 2,1 (puntuación del procedimiento)]⁹⁸.

El principal problema de los estudios que analizan la anestesia local en histeroscopia es que no hay unidad de concepto sobre bloqueo anestésico, con diferentes puntos y profundidad de inyección en cada estudio, y el uso de diferentes anestésicos, concentraciones, volúmenes y tiempo desde la inyección al procedimiento⁷³.

Otro problema es el escaso conocimiento sobre la toxicidad de los anestésicos locales y el manejo de sus complicaciones. Según Allen⁷⁷, los anestésicos locales más frecuentemente utilizados en consulta son lidocaína y bupivacaína, asociados con menos reacciones alérgicas y un menor coste. La lidocaína tiene un rápido inicio de acción con duración intermedia. Su toxicidad es intermedia con una dosis tóxica estimada en el adulto de 4mg/kg (mayor si se utiliza con adrenalina). Produce buena

anestesia tópica en concentraciones del 1 al 4%, pero presenta un alto paso al torrente vascular. La mepivacaína tiene un rápido inicio, duración intermedia y toxicidad intermedia. La infiltración al 1% produce 1,5 a 3 horas de anestesia. La bupivacaína presenta un inicio de acción lento, larga duración, y alto potencial tóxico (dosis tóxica: 2,5-3 mg/kg), produciendo entre 2 y 4 horas de anestesia al 0,25%. La toxicidad incluye síntomas y signos como entumecimiento, vasodilatación, meta-hemoglobinemia y cianosis, alteraciones visuales, confusión, convulsiones y taquicardia o fibrilación ventricular ¹⁰³. Existen algunos métodos para disminuir el riesgo de toxicidad, como añadir vasopresina o adrenalina para reducir la absorción sistémica y aspirar antes de inyectar para evitar la instilación vascular ⁷⁷.

Además de los anestésicos y analgésicos descritos anteriormente, algunos estudios han analizado el uso de misoprostol, un análogo de prostaglandina E1 que se utiliza para maduración cervical, en histeroscopia en consulta. Este fármaco puede facilitar el procedimiento histeroscópico y disminuir el riesgo de laceración cervical porque dilata y ablanda el cérvix. Puede ser autoadministrado por la paciente (rectal o sublingual) y no tiene efecto en la técnica “sin tocar” de histeroscopia ambulatoria ⁹⁴. Sin embargo, no hay consenso en la literatura sobre el efecto de misoprostol en histeroscopia. Sordia cols administraron 400 µg de misoprostol vía rectal el día antes de la histeroscopia y encontraron un importante descenso del dolor y tiempo de intervención ¹⁰⁴. No obstante, este fue un estudio sin ciego con un alto riesgo de sesgo observacional.

Otro estudio, randomizado y controlado, que comparó misoprostol sublingual con spray de lidocaína halló una puntuación EVA significativamente menor para misoprostol ¹⁰⁵. Por el contrario, esto no se confirmó en tres ensayos aleatorizados, en los que se produjo un aumento de dolor preoperatorio y de sangrado vaginal ^{94, 106, 107}.

El misoprostol no ha sido estudiado en las revisiones y meta-análisis de la Cochrane Library de manejo del dolor en histeroscopia ambulatoria, manejo del dolor para esterilización por histeroscopia ni anestesia para dilatación cervical e intervenciones uterinas, ni en el meta-análisis del British Medical Journal de dolor en histeroscopia ambulatoria ^{70, 84, 85, 87}. Tampoco hemos encontrado revisiones sobre misoprostol en la literatura científica. Esto revela una falta de evidencia sobre la efectividad del misoprostol, siendo necesarios más estudios para recomendar su uso en histeroscopia.

Únicamente existe, hasta la fecha, un estudio acerca del uso de analgesia inhalatoria con óxido nitroso en histeroscopia, que fue realizado por nuestro grupo en mujeres candidatas a polipectomía y que está descrito en el siguiente apartado. No se han publicado otros estudios sobre analgesia con óxido nitroso en histeroscopia, aunque ha sido ampliamente utilizado para otros procedimientos dolorosos como biopsia de próstata, hígado, o médula ósea ⁹⁷. El óxido nitroso es un gas inhalatorio que produce analgesia de corta acción sin depresión respiratoria. La puntuación EVA para polipectomía por histeroscopia en consulta en nuestro estudio piloto fue 5´49, 4´22 y 3´55 para el grupo control, infiltración paracervical y óxido nitroso respectivamente ($p<0.05$) ⁹⁷.

Conclusión

Los estudios individuales que analizan el efecto de anestésicos y analgésicos para el control del dolor en histeroscopia ambulatoria aportan resultados controvertidos y la falta de uniformidad en los artículos publicados dificulta tomar conclusiones sobre

este tema. A pesar de ser ambiciosa, esta revisión probablemente es demasiado amplia, intentando evaluar la materia de analgesia para histeroscopia, que presenta muchas alternativas y conclusiones no claras. Un objetivo más enfocado haría la investigación y la toma de conclusiones más fácil. Los sesgos potenciales de esta revisión incluyen la restricción lingüística a artículos publicados en inglés y el sesgo de publicación, por el que sólo se incluyen estudios que han sido publicados. También podría influir el sesgo del operador y el sesgo por política del departamento. Además, presenta heterogeneidad debido a la variedad de estudios incluidos, lo cual ha sido necesario para no incurrir en una selección demasiado estricta que podría limitar la búsqueda. No se incluyeron estudios observacionales en este análisis por su baja calidad de evidencia. No obstante, el objetivo de esta revisión es aportar una visión amplia de los métodos disponibles de analgesia en histeroscopia en consulta según la literatura científica y de los factores que influyen en ella, con el fin de tenerlos en cuenta en la práctica de histeroscopia.

La conclusión principal de esta revisión es que, en este momento, los anestésicos locales inyectables, especialmente la infiltración paracervical, parecen los métodos más efectivos, según la literatura revisada ^{43, 76, 85, 87, 90}. Otros anestésicos locales vía tópica o intrauterina parecen inefectivos ^{43, 77, 100}. Una selección adecuada del anestésico local es importante para controlar el dolor durante la histeroscopia y evitar su toxicidad ⁷⁷.

Los AINEs parecen útiles para aliviar el dolor en el periodo postoperatorio ¹⁰¹. No hay evidencia clara para recomendar el uso de misoprostol en histeroscopia en consulta ^{106, 107}. La analgesia inhalatoria con óxido nitroso ofrece resultados prometedores ⁹⁷.

Existen métodos no farmacológicos que pueden ayudar en la reducción del dolor relacionado con histeroscopia, tal como un abordaje “sin tocar” con vaginoscopia y minihisteroscopios, disminuir el tiempo de espera y el uso de música durante el

procedimiento para disminuir la ansiedad ^{83, 96}. Los factores de riesgo de padecer dolor en histeroscopia ambulatoria son importantes para identificar las pacientes susceptibles de recibir anestesia. La menopausia, nuliparidad, dismenorrea y una mayor duración del procedimiento son algunos de los factores de riesgo ^{71, 81, 82, 96}. Por el contrario, la experiencia del histeroscopista es un factor protector significativo frente a la percepción de dolor en histeroscopia ^{81, 83}.

Tras estos resultados, hemos concluido que nuestra investigación se debería dirigir a identificar el mejor método analgésico para histeroscopia en consulta, para evitar la heterogeneidad y el uso de métodos no efectivos que incluso pueden causar morbilidad. Otra línea de investigación podría ir dirigida a unificar dosis y técnicas y generar guías internacionales para este procedimiento, que no tiene un estándar de control del dolor.

Una selección adecuada del paciente y el método analgésico es la clave para la histeroscopia ambulatoria sin dolor.

ESTUDIO PILOTO COMPARANDO ANALGESIA INHALATORIA CON ÓXIDO NITROSO CON OTRAS TÉCNICAS ANALGÉSICAS EN POLIPECTOMÍA HISTEROSCÓPICA

En 2015 publicamos este estudio piloto en el *Journal of Minimally Invasive Gynecology* (Anexo 2), por el que se analizaron 106 pacientes programadas para histeroscopia y polipsectomía ⁹⁷. Las pacientes se dividieron en dos grupos de tratamiento y un grupo control, con asignación de forma secuencial.

Los resultados de este estudio fueron también presentados en el Congreso Anual de la European Society of Gynecology Oncology en Berlín, 2013.

Tras esta publicación, recibimos una contestación del Prof. Munro de David Geffen School of Medicine de la Universidad de California en forma de Carta al Editor en la propia revista (Anexo 3), que fue debidamente aclarada por nuestra parte mediante otra Carta al Editor (Anexo 4).

MATERIAL Y MÉTODOS

El objetivo de este estudio piloto es demostrar que el dolor percibido por las pacientes a quien se realiza polipsectomía por histeroscopia disminuye de forma significativa con la administración de una mezcla equimolar de oxígeno y protóxido de nitrógeno (óxido nitroso). Esto se ha evaluado comparando el óxido nitroso con la técnica considerada estándar, la anestesia paracervical con lidocaína al 1%, y un grupo control, sin tratamiento.

Este es un estudio de 106 pacientes del Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, diagnosticadas de pólipo endometrial en consulta de

ginecología desde enero a octubre de 2013. A todas se les programó para realizar polipsectomía por histeroscopia.

Las participantes se dividieron en tres grupos:

- Grupo 1: Grupo control. No se administró ningún tratamiento a estas pacientes.
- Grupo 2: Óxido nitroso. Recibieron tratamiento vía inhalatoria con mezcla equimolar de óxido nitroso y oxígeno durante la histeroscopia.
- Grupo 3: Infiltración paracervical. Se les administró anestesia paracervical con lidocaína al 1% antes del procedimiento.

La asignación de cada sujeto a un grupo, se realizó de forma secuencial por orden de inclusión en el estudio.

Los instrumentos quirúrgicos utilizados para el proceso fueron un histeroscopia con vaina doble de 3,5 mm de Karl- Storz® con irrigación de suero salino al 0,9%, y para la polipsectomía tijeras Karl- Storz® o el electrodo bipolar Twizzle de Versapoint® de 5Fr.

El óxido nitroso se administra vía pulmonar mediante una mascarilla o pipeta que está conectado a un filtro anti-bacteria de un solo uso. El flujo de la mezcla gaseosa se consigue por una válvula a demanda conectada a la mascarilla o pipeta. Cuando la paciente inhala, la válvula se abre, y se cierra con la exhalación. La mezcla se autoadministra bajo supervisión médica continua. Para la administración de anestesia paracervical se utiliza un espéculo y se inyectan 10 mL de lidocaína al 1% a las 3, 6, 9 y 12 puntos horarios de la superficie del cérvix. No se añadió adrenalina en la anestesia local.

El dolor se puntuó mediante la EVA, un instrumento de medida utilizado para variables continuas, ya que el dolor no se mide fácilmente con variables directas. En la EVA la intensidad del dolor se representa en una línea de 10 cm. Un

extremo de la línea marca “no dolor”, mientras que el opuesto “el peor dolor que puedas imaginar”. En nuestro estudio, la distancia en centímetros desde el punto “sin dolor” al punto marcado por la paciente representó la intensidad del dolor (de 0 a 10).

Los análisis estadísticos y los valores de p han sido estimados de forma independiente utilizando el programa SPSS 15.0. Un valor de p menor que 0,05 se consideró estadísticamente significativo. Además hemos evaluado las complicaciones de cada técnica analgésica, la tolerancia al dolor y datos estadísticos descriptivos que añaden información sobre datos demográficos. Los test estadísticos utilizados fueron ANOVA de una vía seguida del test de comparación múltiple de Scheffe o el test no paramétrico de Kruskal-Wallis, para variables cuantitativas. Para variables categóricas se utilizó el test exacto de Fisher o el test Chi cuadrado de Pearson. Los intervalos de confianza se establecieron en 95%.

RESULTADOS

La edad de las participantes varió desde 24 a 84 años, con una edad media de 47 años en el momento de la histeroscopia. 58% de las pacientes eran premenopáusicas y 42% postmenopáusicas. 90% era de etnia caucásica, siendo sólo un 6,2% afro-americanas y 1,2% asiáticas.

El dolor percibido por las pacientes, evaluado mediante EVA de 0 a 10, obtuvo el siguiente valor medio por cada grupo (Figura nº 16):

- Grupo 1 (grupo control): $5,49 \pm 1,88$ (CI 95%)
- Grupo 2 (óxido nitroso): $3,55 \pm 0,60$ (CI 95%)
- Grupo 3 (infiltración paracervical): $3,22 \pm 1,73$ (CI 95%)

La diferencia es estadísticamente significativa si comparamos el óxido nítrico con el grupo control ($p=0,05$). Sin embargo, no se alcanza significación estadística cuando se compara la infiltración paracervical con los otros grupos ($p>0,05$). Este análisis se calculó con el test ANOVA de una vía con corrección de Scheffe.

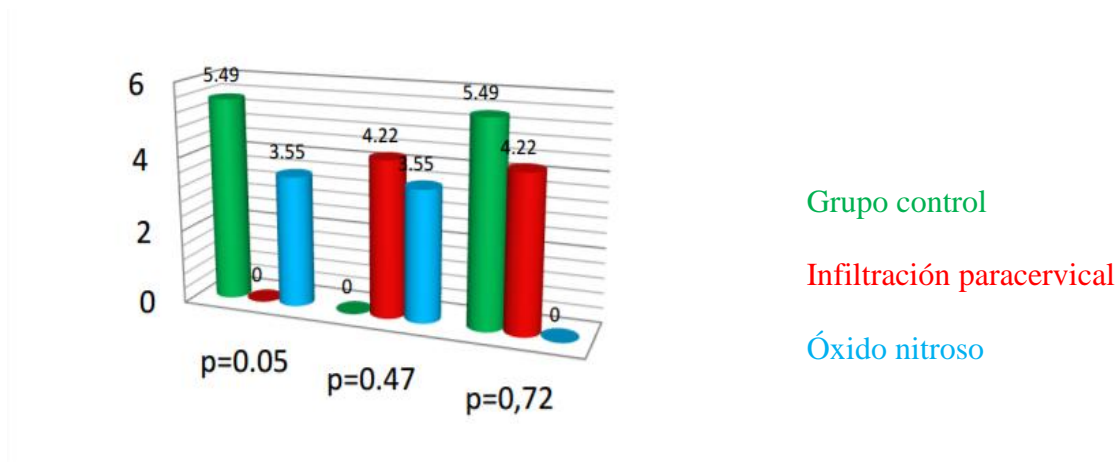


Figura n° 16. Comparación de puntuación media de dolor, evaluada mediante Escala Visual Analógica, para el grupo control, el grupo Óxido nítrico y el grupo Infiltración Paracervical. Análisis estadístico con test ANOVA de una vía y corrección de Scheffe.

No obstante, si tenemos en cuenta la mediana – que refleja la tendencia de cada grupo- está claro que el óxido nítrico es superior en reducción del dolor por histeroscopia, seguido por la infiltración paracervical. La mediana de dolor en EVA fue la siguiente: 6 para el grupo control, 5 para infiltración paracervical y 3 para el óxido nítrico ($p=0.04$).

La tolerancia al dolor, evaluada por personal médico utilizando variables cualitativas – baja, buena y muy buena tolerancia- fue mayor para el grupo 2 (óxido nítrico). A pesar de que estas categorías son subjetivas, ha sido puntuada

únicamente por tres observadores experimentados, en un intento de analizar el dolor -que siempre es subjetivo y está influido por otras variables- del modo más objetivo posible. Para este análisis se utilizó el test exacto de Fisher. Como muestra la Figura 17, la tolerancia al dolor fue muy buena con óxido nitroso, buena con infiltración paracervical y mala en el grupo control.

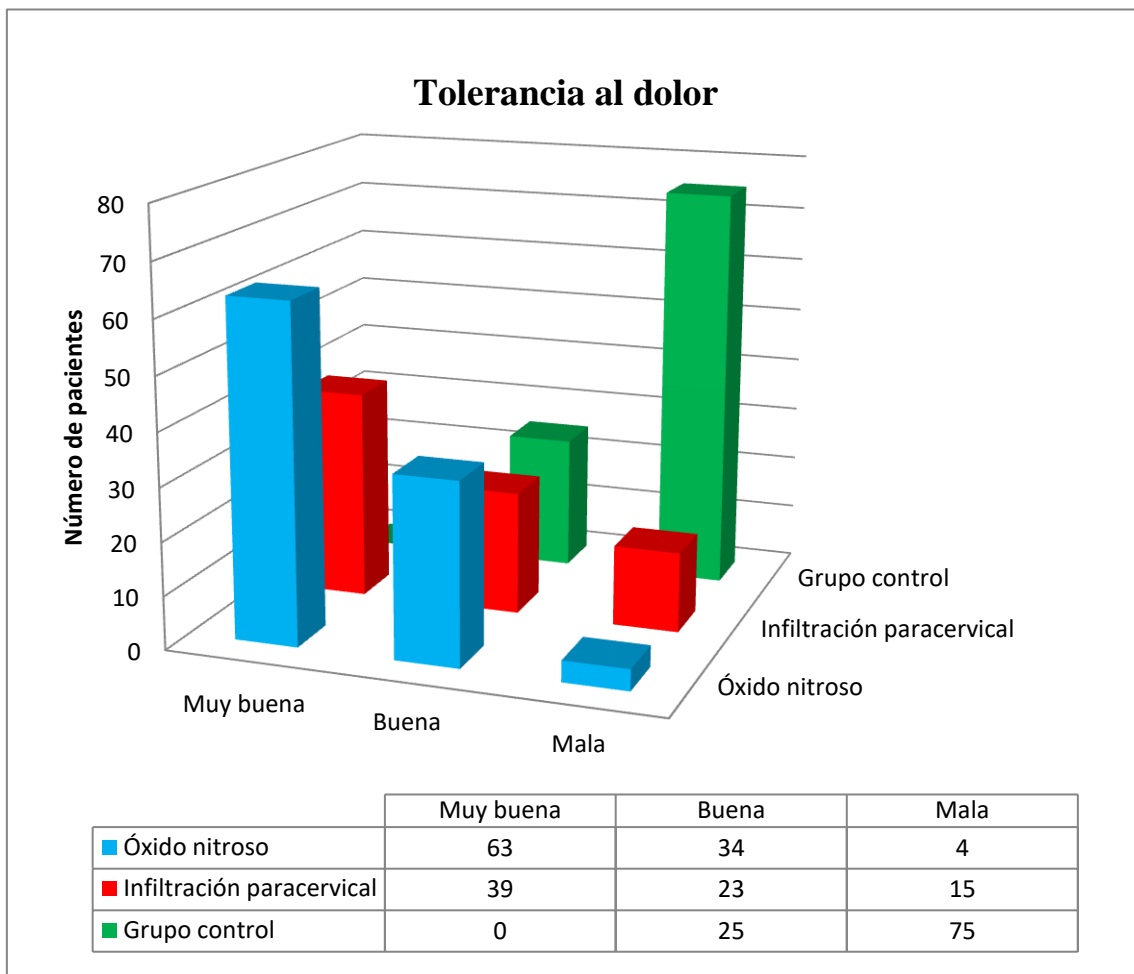


Figura 17. Evaluación de la tolerancia al dolor con variables cualitativas (muy buena/ buena y mala) realizada por el personal médico. Análisis estadístico: test exacto de Fisher.

También analizamos las complicaciones producidas con cada método analgésico (Figura nº 18). La administración de óxido nitroso no presentó complicaciones en un 82% de los casos, mientras que el 50% de los pacientes sometidos a infiltración paracervical sufrió complicaciones, principalmente malestar (48,2% de los pacientes que recibieron infiltración paracervical frente al 6% en el grupo óxido nitroso y 25% en el grupo control). El síndrome vasovagal fue más frecuente en el grupo control. Una de cada ocho (12,5%) de las pacientes que no recibieron tratamiento presentó síndrome vasovagal, frente a sólo un caso en el grupo óxido nitroso y otro en el de infiltración paracervical. No obstante, el 18% de las mujeres que recibieron óxido nitroso padecieron complicaciones menores, fundamentalmente náuseas y mareo (9,2%). Una paciente desarrolló un episodio corto de agitación tras la inhalación de óxido nitroso. No tuvo lugar ninguna complicación severa durante el desarrollo del estudio.

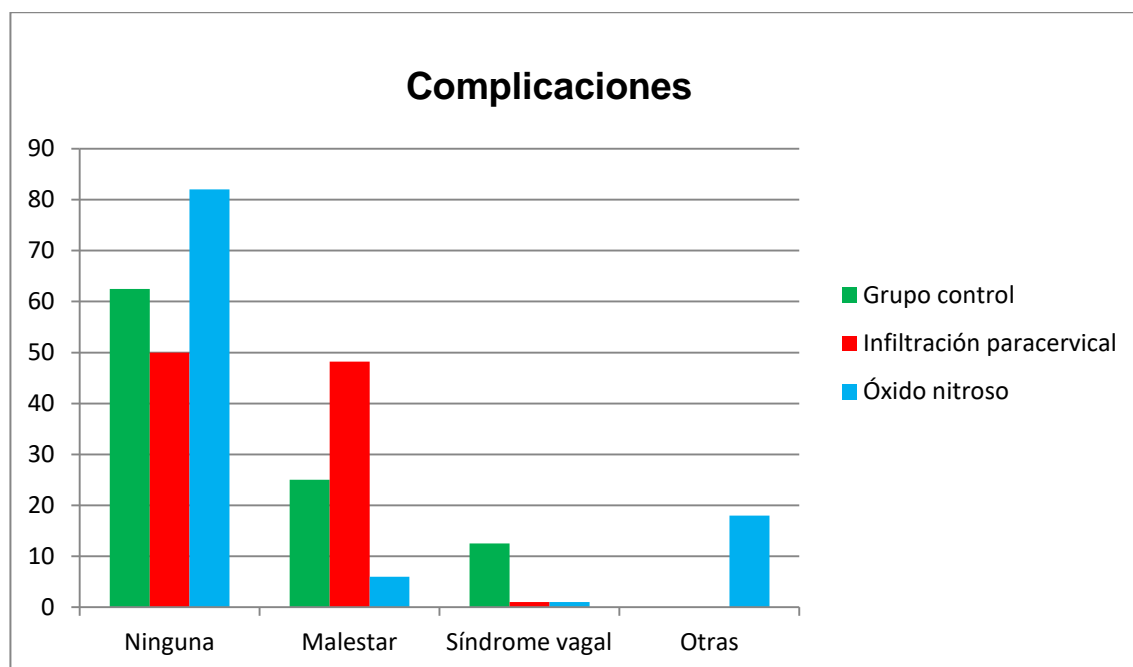


Figura nº 18. Porcentaje de complicaciones producidas durante el procedimiento para los grupos Control, Infiltración Paracervical y Óxido Nitroso.

También se realizó un análisis estratificado para la paridad y el estado pre o post-menopáusico. Comparamos el dolor en EVA en el grupo de mujeres multíparas (con uno o más partos vaginales) con el de nulíparas (sin hijos o con hijos nacidos por cesárea), utilizando el test ANOVA de una vía con corrección de Scheffé. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en el análisis global ($p=0,09$). Sin embargo, sí que se encontraron estas diferencias entre las pacientes que no recibieron analgesia (el grupo control) ($p<0,0019$), pero no en los otros grupos (Tabla 6). El significado de esto puede ser que la intervención analgésica es efectiva y puede equilibrar diferencias de dolor entre cérvix de nulípara y multípara, aunque se precisa más investigación en esta línea para confirmar los datos.

No hubo diferencias significativas entre el dolor en EVA percibido por mujeres pre y post- menopáusicas en nuestro estudio (Tabla 6).

Tabla 6. Comparación de puntuación media de dolor, evaluada por Escala Visual Analógica, entre mujeres nulíparas y multíparas, pre y post- menopáusicas.

	Óxido nítrico	Infiltración paracervical	Grupo control	Total
EVA				
Nulíparas				
Media (CI 95%)	3,76 (2,77-4,74)	4,12 (2,2 – 8,02)	9,4 (8,29-10,51)	4,61 (3,57- 5,65)
Mediana	3,5	5	10	5
(Min, max)	(0, 9)	(3, 7)	(8, 10)	(0, 10)
Multíparas				
Media (CI 95%)	3,45 (2,68- 4,22)	4,28 (1,88- 6,67)	3,72 (1,91- 5,53)	36 (2,94- 4,25)
Mediana	3	5	3	3
(Min, max)	(0, 10)	(0, 9)	(1, 9)	(0, 10)
p ANOVA una-vía corr. Scheffe	N vs M: p=0,64	N vs M: p=0,92	N vs M: p<0,001*	N vs M: p=0,09
Postmenopáusicas				
Media (CI 95%)	3,85 (2,89- 4,8)	5,67 (3,5- 7,83)	7,5 (1,62- 13,38)	44 (3,52- 5,29)
Mediana	3,75	5	9	5
(Min, max)	(0, 10)	(3, 9)	(0, 10)	(0, 10)
Premenopáusicas				
Media (CI 95%)	3,29 (2,51- 4,06)	3,14 (0,42- 5,85)	4,82 (2,69- 6,96)	3,57 (2,86- 4,29)
Mediana	3	1,5	5	3
(Min, max)	(0,9)	(0,7=	(1, 10)	(0, 109
p ANOVA una-vía corr. Scheffe	Pre. Vs Post: p=0,36	Pre. vs Post: p=0,12	Pre. Vs Post: p=0,20)	Pre. Vs Post: p=0,14

DISCUSIÓN

Actualmente, éste es el único estudio publicado en la literatura científica sobre óxido nitroso en histeroscopia. El óxido nitroso es un gas sin color, ni olor y no-irritante. Es inflamable pero no explosivo. A temperatura ambiente permanece bajo su temperatura crítica por lo que se almacena en estado líquido. Cuando se libera a presión atmosférica, se transforma en un gas inerte, por lo que se elimina sin alterar por el tracto respiratorio durante la espiración. Su bajo coeficiente de solubilidad gas- plasma (0,47), permite un equilibrio rápido de concentraciones alveolar e inspirada. Tarda 20 segundos en llegar de la circulación pulmonar al sistema nervioso central, y 2 o 3 minutos en que sus efectos aparezcan, teniendo un efecto pico a los 3 a 5 minutos ¹⁰⁸. No tiene efectos secundarios gastrointestinales graves ni altera los parámetros de la coagulación.

A dosis del 50% (50% óxido nitroso y 50% oxígeno) tiene propiedades analgésicas, ansiolíticas y amnésicas. Produce un efecto analgésico de acción corta y es seguro, porque mantiene el reflejo tusivo y no produce depresión respiratoria. También produce sedación consciente y es un ansiolítico efectivo. Este efecto ansiolítico se asocia con un aumento en la actividad de los receptores GABA, y es revertido parcialmente por los antagonistas de receptores de benzodiacepinas ¹⁰⁹.

Su inicio de acción se relaciona con el tiempo de administración. No precisa ayuno. El óxido nitroso se puede asociar con anestésicos tópicos, morfina o benzodiacepinas, siempre que tenga lugar una estricta vigilancia ¹⁰⁹.

El óxido nitroso aumenta el umbral del dolor. Es un depresor de transmisión sináptica que afecta a mensajes nociceptivos y activa el sistema nervioso simpático, cuyas neuronas noradrenérgicas intervienen en la nocicepción. Su acción depresora dosis-dependiente aumenta levemente el flujo cerebral y la presión intracraneal. Sin

embargo, su poder anestésico es muy débil, ya que su concentración alveolar mínima para inhibir el movimiento como respuesta al dolor se estima al 105%. Por este motivo, a nivel clínico sólo puede producir efectos anestésicos, ya que el oxígeno se administra en condiciones hiperbáricas, y nunca podría inhibir los movimientos respiratorios.

Una dosis normal de óxido nitroso es suficiente para alcanzar efecto clínico: analgesia adecuada y sedación consciente, sin que la paciente pierda la capacidad de responder a órdenes verbales. La administración de óxido nitroso se debe llevar a cabo en un ambiente médico bajo la supervisión de un médico o enfermera entrenada. Aunque requiere vigilancia continua, no precisa monitorización antes o después del procedimiento. El tiempo de administración no debe exceder 60 minutos. El flujo de gas puede ser intermitente o continuo ¹⁰².

Hasta la fecha, los analgésicos utilizados para histeroscopia en consulta han sido poco efectivos frente al dolor agudo de este procedimiento. Como hemos visto en la introducción, no existe un analgésico estándar en histeroscopia⁸⁴. Es, por tanto, necesario, implementar un método analgésico más efectivo que presente una baja tasa de complicaciones en histeroscopia en consulta. El analgésico ideal debería aumentar el bienestar del paciente durante y después del procedimiento, aumentando la calidad asistencial.

La terapia analgésica con óxido nitroso ha probado su utilidad en procedimientos dolorosos cortos, tales como biopsia de próstata ^{110, 111, 112, 113}, litiasis urológica ¹¹⁴, cistoscopia ¹¹⁵, litotricia extracorpórea mediante ondas de choque ¹¹⁶, sigmoidoscopia¹¹⁷ o colonoscopia ¹¹⁸. En adultos tiene efectos analgésicos en el parto ¹¹⁹, aspiración de médula ósea ¹²⁰, colocación de vías venosas ¹²¹ y biopsia hepática ¹²². En los pacientes ancianos es mejor analgésico que morfina para desbridamiento de úlceras ¹²³. En niños, es efectivo reduciendo el dolor asociado con el cateterismo venoso ^{124, 125}, uretral ¹²⁶ y

reparación de laceraciones ¹²⁷. También se ha utilizado en manipulación de fracturas en niños ^{128, 129}, aunque la efectividad analgésica en procedimientos muy dolorosos puede estar limitada ¹³⁰.

El óxido nitroso puede también ser ventajoso en los diferentes procedimientos histeroscópicos, como son la histeroscopia diagnóstica, la polipectomía o la biopsia endometrial dirigida por histeroscopia.

El objetivo de este estudio es, por tanto, demostrar que el óxido nitroso es más efectivo que el método analgésico más frecuentemente utilizado en histeroscopia.

CONCLUSIÓN

El dolor es la causa principal de fracaso de histeroscopia. Se produce por varias causas que tiene lugar antes, durante o después del procedimiento. Durante la histeroscopia, la principal causa de dolor es la manipulación del cérvix. Según la *Cochrane Database Systematic Review* de 2010, los estímulos dolorosos al cérvix y vagina son conducidos por fibras viscerales aferentes a los ganglios nerviosos S2 a S4, a través de los nervios pudendo y espláncnicos pélvicos, junto con las fibras parasimpáticas ⁸⁴. La manipulación cervical se puede evitar mediante la vaginoscopia, pero muchos ginecólogos aún no la practican.

La segunda causa de dolor durante la histeroscopia es la distensión uterina ¹³¹, debido al líquido utilizado para distensión de la cavidad uterina, que permite una visión adecuada para el desarrollo de los procedimientos necesarios. El dolor del cuerpo uterino es conducido por fibras aferentes viscerales junto con fibras simpáticas a través de los nervios hipogástricos hasta los ganglios espinales T12 a L2.

Otras causas adicionales de dolor son los procedimientos que lesionan el endometrio, como por ejemplo la biopsia endometrial o la polipectomía, que pueden provocar contracciones uterinas ¹³². Además, puede producirse dolor postoperatorio por la descarga de prostaglandinas provocada por la manipulación cervical y la distensión uterina ¹³¹.

La histeroscopia puede incluso ser dolorosa en manos de un cirujano experimentado que utilice técnicas no traumáticas, y puede tener un efecto negativo en la capacidad del paciente de cooperar durante el procedimiento. Consecuentemente, puede restringir su utilidad y el deseo de la mujer de someterse a procedimientos similares ⁷⁰.

Paradójicamente, como hemos mencionado en nuestra revisión sistemática del dolor ¹³³, no existe consenso sobre el uso de analgesia en histeroscopia. Se han utilizado múltiples fármacos para aliviar este tipo de dolor, desde ningún tratamiento a placebo, anestésicos locales, AINEs vía oral o intravenosa o incluso sedantes, según la Revisión Cochrane de 2010. La búsqueda en literatura internacional no encontró guías orientativas sobre el uso de analgésicos en histeroscopia ⁸⁴. La principal conclusión de este meta-análisis es que únicamente se encuentra una disminución significativa del dolor con anestesia local durante y 30 minutos después de la histeroscopia ambulatoria. Los AINEs y opiáceos no consiguieron una disminución significativa del dolor. Ningún método demostró su efecto sobre el dolor a partir de más de 30 minutos. Sí se encontraron diferencias significativas en el número de fracasos de histeroscopia debido al dolor entre los grupos control e intervención. No hubo diferencias en efectos adversos ⁸⁴.

El óxido nitroso no fue incluido en la mencionada Revisión Cochrane, ya que no se ha utilizado para histeroscopia anteriormente.

En comparación con la anestesia local, que tarda hasta 10 minutos en ser efectiva, el óxido nitroso tarda 20 segundos en llegar al sistema nervioso central y su inicio de acción es a los 2-3 minutos tras la inhalación. Su pico de máximo efecto es a los 3-5 minutos¹⁰⁸. Además, como su inhalación es continua durante el procedimiento, su efecto tiene lugar durante toda su duración.

El óxido nitroso se ha utilizado desde los orígenes de la anestesia debidos a sus modestas propiedades analgésicas y sedantes, con mínima depresión respiratoria y cardiovascular. En nuestro medio, está disponible como mezcla equimolar de 50% oxígeno y 50% protóxido de nitrógeno. A pesar de su larga historia de uso, hay muy pocos estudios que analicen su efectividad en comparación con otros analgésicos.

En este estudio piloto el óxido nitroso fue superior al grupo control y la infiltración paracervical para control del dolor en polipectomía histeroscópica. Además tuvo menor tasa de complicaciones y ninguna complicación severa. La infiltración paracervical también parece disminuir el dolor durante la polipectomía en comparación con el grupo control. Sin embargo, su tasa de complicaciones, mayor del 50%, lo hace menos adecuado para polipectomía por histeroscopia.

A raíz de este estudio piloto decidimos realizar un ensayo clínico controlado y aleatorizado, con una mayor muestra poblacional, para confirmar estos hallazgos. Si el óxido nitroso resulta efectivo como técnica analgésica, se podría implementar ampliamente para histeroscopia, lo que mejoraría el bienestar de las pacientes, su tolerancia a la histeroscopia y la calidad del sistema de salud.

**ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO Y CONTROLADO COMPARANDO LA
MEZCLA EQUIMOLAR DE OXÍGENO Y PROTÓXIDO DE NITRÓGENO
CON OTRA TÉCNICAS DE ANALGESIA EN POLIPECTOMÍA POR
HISTEROSCOPIA**

HIPÓTESIS

La mezcla equimolar de oxígeno y óxido nitroso tiene un mayor efecto en el control del dolor durante la polipectomía por histeroscopia, comparada con la anestesia local paracervical con lidocaína al 1% y con el no tratamiento analgésico, con una diferencia en la media del dolor percibido durante la histeroscopia, medida mediante una escala visual analógica (de 0 a 10), de 1,5 puntos o más entre el grupo de óxido nitroso y el grupo de Lidocaína 1% y de 2,5 puntos o más entre el grupo de óxido nitroso y el de no tratamiento.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Evaluar la seguridad y tolerabilidad de la mezcla equimolar de oxígeno y óxido nitroso al 50% durante la histeroscopia diagnóstica, comparándolo con la anestesia local paracervical con lidocaína al 1% y el grupo control sin tratamiento analgésico. Se evaluarán las tasas de complicaciones producidas con cada tipo de analgesia.
- Evaluar la satisfacción de las pacientes con el procedimiento.

- Evaluar la tolerancia al dolor según el investigador en los diferentes métodos de analgesia, mediante adaptación de la escala facial de dolor de Wong-Baker¹³⁴.
- Comparar las constantes vitales de cada paciente antes, durante y después del procedimiento con los diferentes tipos de analgesia.
- Evaluar la influencia de las variables médicas y socioculturales sobre el efecto analgésico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos realizado un ensayo clínico aleatorizado, controlado, simple ciego y unicéntrico en el Hospital Universitario Príncipe de Asturias de Alcalá de Henares, Madrid. Es un ensayo estratificado en tres grupos con tres brazos paralelos de tratamiento en cada grupo.

El ensayo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Príncipe de Asturias, utilizando los datos obtenidos en nuestro estudio piloto. Se inscribió en la *European Clinical Trials Database* con número 2013*005426*30. El protocolo de dicho ensayo clínico se puede consultar en el Anexo 5.

La presente tesis doctoral se centra en el estudio de uno de dichos brazos, que analiza el dolor percibido por las pacientes a quien se realizó polipectomía por histeroscopia

Las pacientes se reclutaron en consulta de ginecología, entre las candidatas a polipectomía por histeroscopia, desde el 1 de octubre de 2014 al 12 de mayo de 2015. Las pacientes incluídas tenían que consentir participar en el estudio, cumplir los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, estar adecuadamente informadas y firmar

la hoja de consentimiento informado. Los resultados preliminares se comunicaron en el 24 Congreso Anual de la European Society of Gynecology Endoscopy en octubre 2015 (Anexo 6).

El presente ensayo se ha elaborado siguiendo las guías CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) sobre la publicación de ensayos clínicos aleatorizados, que permiten al lector comprender el diseño del ensayo, su desarrollo, análisis e interpretación y evaluar la validez de los resultados. Para conseguir esto hemos seguido estas guías asegurando la transparencia del ensayo. Los criterios de inclusión, exclusión y retirada del ensayo son los siguientes:

Criterios de inclusión

- Mujeres mayores de 18 años.
- Pacientes candidatas a realización de polipectomía por histeroscopia en sala de pruebas especiales, remitidas desde las consultas de ginecología.

Criterios de exclusión

- Pacientes con alergias o contraindicaciones a los medicamentos del estudio.
- Deficiencia de vitamina B12 o ácido fólico documentada y no tratada.
- Anomalías neurológicas inexplicadas de comienzo reciente.
- Pacientes embarazadas o que pudieran estarlo.
- Mujeres en periodo de lactancia.
- Pacientes en tratamiento con otros fármacos depresores del sistema nervioso central como opiáceos, benzodiacepinas y otros psicotrópicos.
- Pacientes que no manejen con fluidez el idioma español.
- Incapacidad para otorgar el consentimiento informado.

Además, se tuvieron en cuenta las posibles contraindicaciones, advertencias y precauciones de uso y posibles interacciones con otros medicamentos especificadas en la ficha técnica de los medicamentos en investigación (Anexos 7 y 8).

Criterios de retirada

- Cuando la paciente revoque su consentimiento informado, dejando constancia de ello por escrito en el apartado destinado para la revocación en el documento de consentimiento informado.
- Cuando el investigador decida retirar a la paciente por motivos de seguridad.
- Cuando el tratamiento de rescate no sea suficiente para controlar el dolor, lo que obligaría a terminar la intervención prematuramente.

Las pacientes se dividieron en tres grupos de tratamiento:

1- Grupo 1: Infiltración paracervical con lidocaína 1% (2 cc a las 3, 6, 9 y 12 horarias).

2- Grupo 2: Óxido nitroso inhalado. La inhalación del producto se realizó con pipeta o mascarilla con flujo intermitente a demanda por la paciente.

3- Grupo 3 (grupo control): No recibieron ningún tratamiento analgésico.

La analgesia inhalatoria de óxido nitroso fue administrada mediante una mascarilla o pipeta a flujo intermitente bajo demanda, controlado por la pacientes. Se dejaron tres minutos hasta el inicio del procedimiento. En el grupo de infiltración paracervical se inyectaron 2 cc de lidocaína al 1% a las 3,6, 9 y 12 horarias en la unión cérvico-vaginal. Este tratamiento se aplicó antes del procedimiento, dejando cinco minutos antes de la histeroscopia para permitir que el anestésico hiciera efecto. Dependiendo de la complejidad del procedimiento y las características de la paciente la

duración media fue de 3 a 15 minutos. Se utilizó analgesia de rescate con 50 mg de dexketoprofeno intravenoso o 600 mg de ibuprofeno oral en los casos en que el control del dolor no fue adecuado con la medicación del estudio. En aquellas pacientes en las que el dolor fue inaguantable a pesar de las medidas mencionadas, la histeroscopia fue suspendida y se registró como incidencia. La necesidad de asistencia después de la intervención también se ha tenido en consideración y recogido como una variable por separado. En estos casos la paciente fue llevada a una sala de observación donde se colocó en posición horizontal durante unos minutos hasta que se recuperó completamente. A todas las pacientes se les entregó una lista de recomendaciones y analgésicos para tomar en caso de dolor en las siguientes horas.

La histeroscopia se realizó mediante un histeroscopio de 5mm de Karl Storz®. Como medio de distensión se utilizó suero salino fisiológico, propulsado por la bomba Hamou® Endomat® de Karl Storz®. Para polipectomía se utilizaron tijeras y pinzas de biopsia de Karl Storz®, el electrodo Gynecare Versapoint® y el morcelador histeroscópico Truclear® de Smith & Nephew®.

La Unidad de Farmacología Clínica del Hospital Universitario Príncipe de Asturias realizó un esquema de aleatorización por bloques permutados. La unidad de aleatorización fue el paciente. El ratio de asignación a los tres diferentes grupos fue 1:1:1. El resultado de la aleatorización permaneció en dicha Unidad, no siendo accesible a los investigadores. Los investigadores dispusieron de una serie de sobres cerrados opacos con un número en el exterior correspondiente al orden de entrada en el ensayo y que fue el código del paciente en el estudio. En el momento de realizar la prueba, se abrió el sobre correspondiente en cuyo interior se indicaba el tratamiento a seguir. De este modo se garantizó que la asignación aleatoria fuera individual, ciega e impredecible.

El ensayo clínico fue simple ciego debido a la imposibilidad de enmascarar al facultativo que realiza los procedimientos a comparar. Para asegurar el ciego, a todas las pacientes se les realizó una manipulación cervical mediante colocación de espéculo vaginal, aunque no recibieran anestesia paracervical, y se les colocó la misma mascarilla o pipeta buconasal con la que se administra el óxido nitroso, pero sin administración del anestésico en los grupos 2 y 3. De esta forma podemos asegurar un buen enmascaramiento (simple ciego) de los distintos métodos empleados. Además, la recolección de la puntuación EVA se llevó a cabo de forma enmascarada por un tercer investigador ajeno a los tratamientos asignados.

Una vez administrada la analgesia se procedió a realizar la técnica de histeroscopia habitual y la polipectomía. En todo momento tuvo lugar una vigilancia clínica continua por parte de una enfermera adiestrada para mantener el contacto verbal con la paciente.

Al finalizar el proceso se entregó a cada paciente la EVA para valoración del dolor y una encuesta de satisfacción, que fue suministrada por una enfermera específicamente entrenada e independiente al equipo investigador, que desconocía el grupo al que había sido asignada la paciente.

La recogida de datos y resultados de la prueba se realizó el día en que tuvo lugar la histeroscopia, precisando por tanto únicamente de esta visita para el estudio, aunque las pacientes siguieran sus controles ginecológicos normales según precisara su patología.

Seis horas después de la histeroscopia se realizó un control telefónico para obtener la valoración mediante una escala numérica verbal del dolor, donde 0 es nada de dolor y 10 es el máximo dolor imaginable, en las horas posteriores al procedimiento, el

uso de analgesia y posibles acontecimientos adversos que hubieran experimentado en ese tiempo.

La variable principal del ensayo es la intensidad del dolor, medida mediante una escala analógica visual (EVA) de 0 a 10, siendo 0 no dolor y 10 el mayor dolor que puedan imaginar, percibida por la paciente durante la realización de la histeroscopia.

Las variables predictoras fueron las siguientes:

- Edad
- Etnia
- Nivel educacional
- Antecedentes personales de interés (sin interés/ esterilidad o infertilidad/ factores de riesgo de patología endometrial/ tratamiento con tamoxifeno/ terapia hormonal sustitutiva/ tratamiento de hemorragia uterina acíclica).
- Saturación de oxígeno preoperatoria, intraoperatoria y postoperatoria
- Frecuencia cardíaca preoperatoria, intraoperatoria y postoperatoria
- Recuperación tras el procedimiento: se medirá de forma objetiva siendo NO cuando la paciente sea capaz de abandonar a pie la sala de exploraciones especiales y SÍ si la abandona en silla de ruedas y necesita recuperarse en sillón durante unos minutos.
- Dolor percibido por la paciente valorado por el investigador.
- Valoración del dolor de la paciente por el investigador basado en la expresión facial de la paciente durante la intervención, mediante la adaptación de la Escala Facial del Dolor de Wong- Baker¹³⁴.
- Grado de satisfacción de 0 a 10 de la paciente.
- Tras finalizar la prueba ¿la paciente se la volvería a repetir si fuese necesario con el mismo método analgésico? (si/no)

- Pre o postmenopáusica
- Edad de menopausia
- Fecha de última regla
- Número de gestaciones
- Número de abortos
- Número de cesáreas
- Número de partos
- Indicación de la histeroscopia (alteración ecográfica/ asintomática/ diagnóstico anatomopatológico de biopsia de endometrio con pólipo vs hiperplasia endometrial/ hemorragia uterina cíclica/ hemorragia uterina acíclica)
- Hallazgos encontrados en la ecografía (endometrio engrosado / endometrio quístico/ hiperrefringencia endometrial/ mioma/ pólipo endometrial/ normal)
- Antecedente de histeroscopia previa.
- Procedimiento quirúrgico realizado (histeroscopia sin hallazgos/ polipectomía con tijera/ polipectomía con versapoint/ polipectomía con morcelador).
- Si existen pólipos: número y tamaño (en cm).
- Tiempo empleado en realizar la histeroscopia y procedimientos.
- Complicaciones de la histeroscopia (ninguna/ distensión/ inapropiada/ estenosis cervical salvable/ estenosis cervical insalvable/ falsa vía/ falta de colaboración de la paciente/ omalgia moderada/ perforación uterina/ reacción vagal/ sangrado importante)
- Complicaciones de la analgesia (ninguna/ efecto adverso severo/ nauseas o vómitos/ euforia).
- Tratamiento de las complicaciones (ninguna/ analgesia intravenosa/ atropina intravenosa/ medio líquido para distensión/ dilatación cervical manual).

El cálculo del tamaño muestral se ha realizado para la variable principal del estudio: intensidad del dolor intraoperatorio medido por una EVA en una escala de 0 a 10. Los criterios utilizados para el cálculo del tamaño muestral han sido los siguientes (Tabla 7):

Tabla 7. Cálculo del tamaño muestral

Grupo de tratamiento	Media esperada	Diferencia esperada en la EVA	Desviación estándar [□]	n
Óxido nitroso	3 cm	-	Pérdidas: 3 cm	32
Lidocaína 1%	4,5 cm	1,5 cm ¹		32
Grupo control	5,5 cm	2,5 cm ²		33

¹Óxido nitroso vs Lidocaína 1%

² Óxido nitroso vs no tratamiento

*En un análisis bilateral, error $\alpha=0.05$ y error $\beta=0.80$

[□]Sagiv R et al. A new approach to office hysteroscopy compared to traditional hysteroscopy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;108(2):387-92⁸⁰
Tamaño muestral calculado empleando el software Ene 3.0, GlaxoSmithKline S.A.

De acuerdo con estos datos el tamaño muestral necesario se establecerá en 33 pacientes por cada tipo de tratamiento, es decir 99 pacientes (Tabla 8):

Intervención	Óxido nitroso (n)	Lidocaína 1% (n)	No tratamiento (n)	n (total)
Polipectomía histeroscópica	33	33	33	99

Tabla 8. Distribución de las pacientes por grupos de tratamiento.

Según estos datos, la muestra requiere 33 pacientes en cada grupo de tratamiento, lo que arroja 99 pacientes en total.

El análisis fue por intención de tratar. Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables:

- Variables cuantitativas: mediante la media y la desviación estándar para las variables continuas (o mediana y rango intercuartílico si la dispersión es grande).
- Variables cualitativas: mediante porcentajes y su intervalo de variación.

La evaluación del efecto analgésico de óxido nitroso respecto a la analgesia paracervical y respecto al grupo control, se ha realizado mediante una comparación de medias obtenidas en la EVA. Se ha obtenido el intervalo de confianza para el 95% de seguridad en la estimación de la diferencia de medias obtenidas. Adicionalmente, para la comparación entre dos grupos se ha hallado la significación estadística mediante el test de la t de Student o mediante la U de Mann Whitney, si no sigue una distribución normal (óxido nitroso vs analgesia con lidocaína al 1%, óxido nitroso vs grupo control y lidocaína vs grupo control). Para la comparación entre los tres grupos se ha realizado un test ANOVA de 1 factor, en caso de normalidad de los datos, o el test de Kruskal - Wallis si no se distribuyen normalmente. Se ha calculado el riesgo relativo para las variables de seguridad.

La significación estadística se ha fijado en $p < 0.05$. El análisis estadístico ha sido llevado a cabo por la Unidad de Farmacología Clínica del Hospital Universitario Príncipe de Asturias empleando el paquete estadístico STATA/SE versión 12.

No se ha realizado ningún análisis intermedio durante el desarrollo del ensayo. El único cambio respecto el diseño del estudio fue que se incluyeron 109 pacientes, debido a que se siguieron reclutando hasta obtener orden de cerrarlo.

RESULTADOS

El ensayo clínico global se inició el 1 de octubre de 2014, teniendo lugar la captación de sujetos del brazo de polipectomía hasta el 12 de mayo de 2015. Los resultados de este brazo no han podido publicarse antes hasta no cerrar el ensayo general.

La Figura 19 es un diagrama de flujo que representa el número de participantes que fueron asignadas aleatoriamente a cada grupo, recibieron el tratamiento intencionado y fueron analizadas para el resultado primario, así como las que no recibieron el tratamiento asignado, se perdieron en el seguimiento o fueron excluidas del análisis. 109 pacientes fueron aleatorizadas, de las cuales 36 recibieron infiltración paracervical, 36 óxido nitroso y 37 fueron asignadas al grupo control.

Ningún sujeto fue excluido del análisis. En el seguimiento se perdieron un sujeto en el grupo de analgesia paracervical, 7 en el óxido nitroso y 3 en el grupo control, que no contestaron a la llamada a las 6 horas tras el procedimiento.

La Tabla 9 muestra las características demográficas y clínicas para cada grupo. No existen diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$) entre los grupos, lo que asegura una distribución simétrica de los datos.

Se ha realizado un análisis por intención de tratar para los grupos originalmente asignados (Anexo 9). El análisis por tratamiento se muestra en el Anexo 10.

Figura 19. Diagrama de flujo

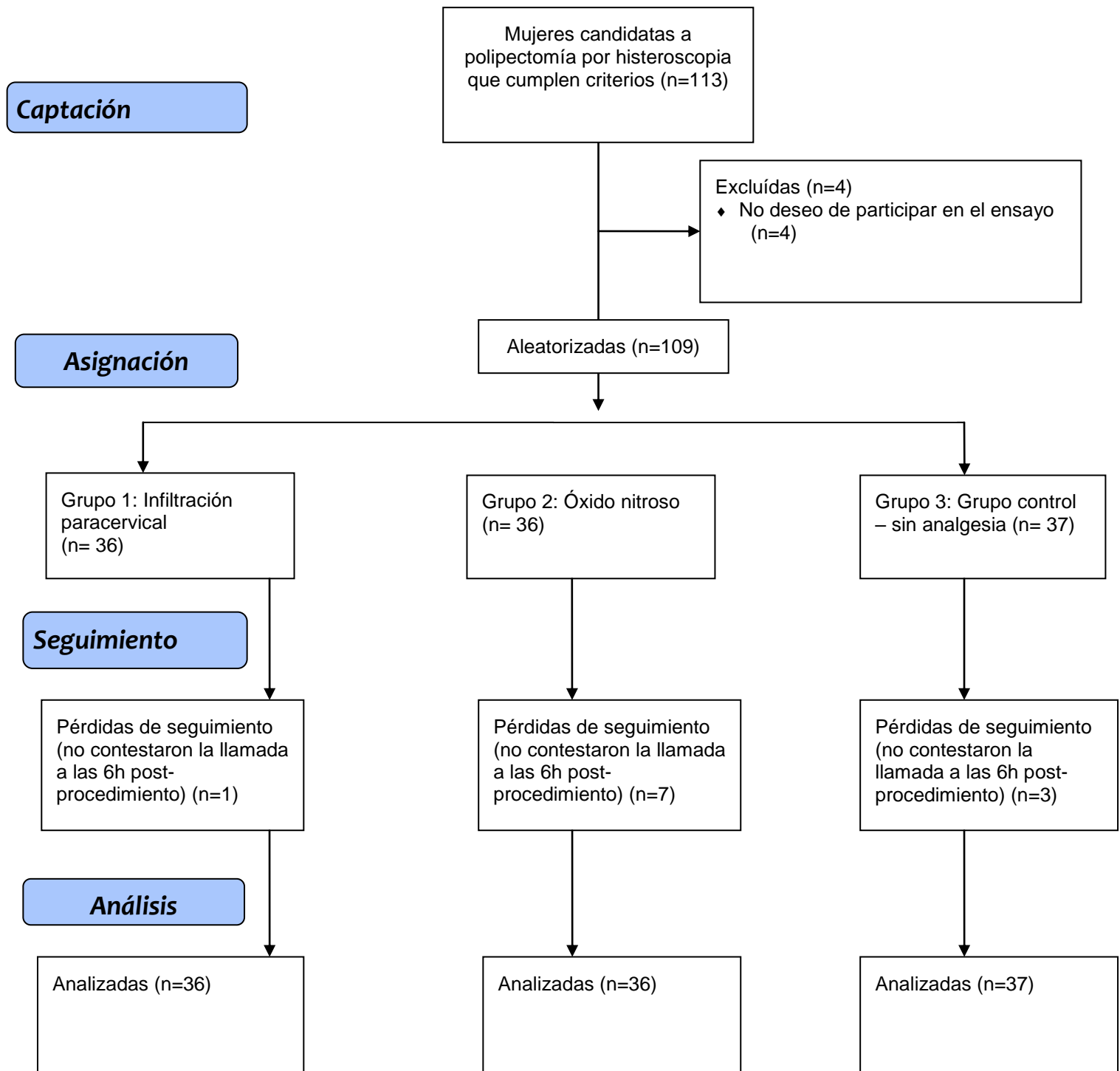


Tabla9. Características basales demográficas

		Analgesia paracervical 1% (n=36)	Óxido nitroso (n=36)	Grupo control (n=37)	Total (n=109)
Aleatorización (%)					
	Polipectomía	36	36	37	109
Edad, en años					
	Media (DE)	50.3 (12.9)	49.8 (12.7)	48.2 (11.5)	49.4 (12.3)
	Mediana (RIQ)	50.0 (16.5)	48.0 (11.5)	46.0 (11)	48.0 (13)
	IC (95%)	(46.0 – 54.7)	(45.5 – 54.1)	(44.4 – 52.0)	(47.1 – 51.8)
	(Min, Máx)	(30, 82)	(33, 92)	(23, 74)	(23, 92)
	Kruskal-Wallis rank test				p=0.85
Nivel de estudios (%)					
	Primarios	21 (58.3)	16 (44.4)	14 (37.8)	51 (46.8)
	Secundarios	8 (22.2)	8 (22.2)	13 (35.1)	29 (26.6)
	Superiores	7 (19.4)	12 (33.3)	10 (27.0)	29 (26.6)
	Pearson's chi2				p=0.34
Pre- postmenopausia (%)					
	Premenopausia	22 (61.1)	24 (66.7)	25 (67.6)	71 (65.1)
	Postmenopausia	14 (38.9)	12 (33.3)	12 (32.4)	38 (34.9)
	Pearson's chi2				p=0.82
Gestaciones (número)					
	Mediana (RIQ)	2 (2)	2 (1.5)	2 (1)	2 (1)
	(Min, Máx)	(0, 11)	(0, 8)	(0, 5)	(1, 27)
	Kruskal-Wallis rank test				p=0.60
Número de partos vaginales					
	n	25	25	26	76
	Missing	3	2	3	8
	Mediana	2 (2)	2 (0)	2 (1)	2 (1)
	(Min, Máx)	(1, 4)	(1, 4)	(1, 4)	(1, 4)
	Kruskal-Wallis rank test				p=0.47
Partos vaginales (2 categorías, %)					
	No	11 (30.6)	11 (30.6)	11 (29.7)	33 (30.3)
	Sí	25 (69.4)	25 (69.4)	26 (70.3)	76 (69.7)
	Pearson's chi2				p=1

Tabla 9. Características basales demográficas (cont.)

Antecedentes (%)					
	Factores de riesgo de patología endometrial	4 (11.1)	1 (2.78)	1 (2.70)	6 (5.50)
	Infertilidad	1 (2.78)	0	0	1 (0.92)
	Ninguno	30 (83.3)	34 (94.4)	34 (91.9)	98 (89.9)
	Tamoxifeno	1 (2.78)	0	1 (2.70)	2 (1.83)
	Tratamiento previo por HUA	0	1 (2.78)	1 (2.70)	2 (1.83)
	Fisher's exact				p=0.45
Analgesia previa crónica (%)					
	No	30 (83.3)	34 (94.4)	34 (91.9)	98 (89.9)
	Sí	6 (16.7)	2 (5.56)	3 (8.11)	11 (10.1)
	Fisher's exact				p=0.32
Tipo analgesia previa crónica (%)					
	AINes solos o combinados	3 (8.33)	2 (5.56)	2 (5.41)	7 (6.42)
	Otros analgésicos no opioides	1 (2.78)	1 (2.78)	0	2 (1.83)
	Fisher's exact				p=0.84
Histeroscopias previas (%)					
	No	31 (86.1)	32 (88.9)	29 (78.4)	92 (84.4)
	Sí	5 (13.9)	4 (11.1)	8 (21.6)	17 (15.6)
	Pearson's chi2				p=0.44
Tipo analgesia previa crónica (%)					
	AINes solos o combinados	3 (8.33)	2 (5.56)	2 (5.41)	7 (6.42)
	Otros analgésicos no opioides	1 (2.78)	1 (2.78)	0	2 (1.83)
	Fisher's exact				p=0.84
Histeroscopias previas (%)					
	No	31 (86.1)	32 (88.9)	29 (78.4)	92 (84.4)
	Sí	5 (13.9)	4 (11.1)	8 (21.6)	17 (15.6)
	Pearson's chi2				p=0.44

Los grupos de tratamiento no se diferencian en edad media, aunque la mediana de edad tiende a ser menor en el grupo control (46 años vs 48 en óxido nítrico y 50 en analgesia paracervical). Tampoco se encontraron diferencias en nivel de estudios, estado menopáusico, número de gestaciones o partos vaginales.

Muy pocas pacientes presentaban factores de riesgo para desarrollo de pólipo endometrial, tales como infertilidad, tratamiento con tamoxifeno o hemorragia uterina acíclica, no existiendo diferencias entre los grupos.

A pesar de que en el grupo de analgesia paracervical hubo más pacientes en tratamiento crónico con analgésicos, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Los analgésicos utilizados fueron AINEs u otros analgésicos no opioides como paracetamol o metamizol, no existiendo ningún sujeto en tratamiento crónico con fármacos opioides.

En el grupo control hubo más pacientes que habían sido intervenidas previamente mediante histeroscopia, no alcanzando esta diferencia valores significativos ($p>0,05$).

La Tabla 10 muestra las variables relacionadas con el procedimiento quirúrgico. La presión del medio de distensión, medida en milímetros de mercurio (mm Hg), no presentó diferencias entre los tres grupos de tratamiento. El tiempo medio de intervención, aunque sin diferencias significativas, fue menor en el grupo control, probablemente debido a que no se dedicó tiempo a la administración de dicha analgesia en este grupo.

Tabla 10. Características quirúrgicas

		Lidocaína 1% (n=36)	Óxido nitroso (n=36)	Grupo control (n=37)	Total (n=109)
Presión					
	n	36	34	36	106
	Missing	0	2	1	3
	Media (±SD)	81.0 (8.0)	80.9 (7.2)	81.3 (13.8)	81.0 (10.0)
	IC 95%	(78.3 – 83.7)	(78.4 – 83.4)	(76.6 – 85.9)	(79.1 – 83.0)
	Mediana (RIQ)	80 (15)	80 (15)	80 (5)	80 (15)
	(Min, Max)	(70, 100)	(70, 100)	(70, 150)	(70, 150)
	Kruskall-Wallis rank test				p=0.65
Tiempo del procedimiento en minutos					
	n	32	34	36	102
	Missing	4	2	1	7
	Media (±SD)	11.3 (4.9)	9.85 (4.6)	9.47 (4.5)	10.2 (4.7)
	IC 95%	(9.56 – 13.1)	(8.23 – 11.5)	(7.96 – 11.0)	(9.26 – 11.1)
	Mediana (RIQ)	10 (7)	10 (10)	10 (7)	10 (10)
	(Min, Max)	(5, 25)	(4, 20)	(3, 20)	(3, 25)
	Kruskall-Wallis rank test				p=0.23
Sat. O2 - Pre					
	Media (±SD)	98.4 (0.73)	98.4 (0.84)	98.6 (0.69)	98.5 (0.75)
	IC 95%	(98.1 – 98.6)	(98.2 – 98.7)	(98.3 – 98.8)	(98.3 – 98.6)
	Mediana (RIQ)	98.5 (1)	99 (1)	99 (1)	99 (1)
	(Min, Max)	(96, 99)	(95, 99)	(96, 99)	(95, 99)
	Kruskall-W rank t				p=0.45

Sat. O2 - Intra					
	Media (\pm SD)	98.5 (0.88)	98.6 (0.80)	98.8 (0.53)	98.6 (0.75)
	IC 95%	(98.2 – 98.8)	(98.3 – 98.9)	(98.6 – 99.0)	(98.5 – 98.8)
	Mediana (RIQ)	99 (1)	99 (1)	99 (0)	99 (1)
	(Min, Max)	(95, 99)	(95, 99)	(97, 99)	(95, 99)
	Kruskall-Wallis rank test				p=0.34
Sat. O2 - Post					
	n	34	36	37	107
	Missing	2	0	0	2
	Media (\pm SD)	98.5 (0.66)	98.3 (1.04)	98.8 (0.49)	98.5 (0.78)
	IC 95%	(98.2 – 98.7)	(98.0 – 98.7)	(98.6 – 98.9)	(98.4 – 98.7)
	Mediana (RIQ)	99 (1)	99 (1)	99 (0)	99 (1)
	(Min, Max)	(96, 99)	(95, 99)	(97, 99)	(95, 99)
	Kruskall-Wallis rank test				p=0.04
Frec. card - Pre					
	Media (\pm SD)	82.6 (16.3)	82.9 (12.9)	81.3 (14.8)	82.2 (14.6)
	IC 95%	(77.1 – 88.1)	(78.5 – 87.2)	(76.3 – 86.2)	(79.5 – 85.0)
	Mediana (RIQ)	79.5 (20.5)	80 (12)	80 (19)	80 (18)
	(Min, Max)	(55, 120)	(53, 119)	(45, 116)	(45, 120)
	Kruskall-Wallis rank test				p=0.93
Frec. card. - Intra					
	Media (\pm SD)	75.8 (12.9)	75.8 (12.3)	75.4 (13.4)	75.7 (12.8)
	IC 95%	(71.4 – 80.2)	(71.7 – 80.0)	(71.0 – 79.9)	(73.3 – 78.1)
	Mediana (RIQ)	75 (14.5)	75.5 (14.5)	75 (13)	75 (15)

	(Min, Max)	(45, 105)	(41, 103)	(48, 109)	(41, 109)
	Kruskall-Wallis				p=0.88
	rank test				
Frec. card. - Post					
	n	35	36	36	107
	Missing	1	0	1	2
	Media (\pm SD)	74.3 (12.6)	74.8 (11.7)	74.0 (12.5)	73.4 (12.2)
	IC 95%	(70.0 – 78.7)	(70.8 – 78.7)	(69.8 – 78.2)	(72.0 – 76.7)
	Mediana (RIQ)	72 (14)	75 (20.5)	72.5 (16)	73 (16)
	(Min, Max)	(50, 107)	(53, 101)	(49, 102)	(49, 107)
	Kruskall-Wallis				p=0.96
	rank test				
Diferencia Fc pre-intra					
	Media (\pm SD)	6.78 (9.0)	7.06 (11.4)	5.84 (9.2)	6.55 (9.8)
	IC 95%	(3.75 – 9.81)	(3.20 – 10.9)	(2.77 – 8.91)	(4.69 – 8.42)
	Mediana (RIQ)	5 (12)	5.5 (13)	6 (9)	5 (11)
	(Min, Max)	(-7, 30)	(-25, 36)	(-20, 35)	(-25, 36)
	Kruskall-Wallis				p=0.95
	rank test				
Diferencia Fc pre-post					
	n	35	36	36	107
	Missing	1	0	1	2
	Media (\pm SD)	8.6 (11.8)	8.13 (10.4)	7.11 (7.2)	7.94 (9.9)
	IC 95%	(4.53 – 12.7)	(4.61 – 11.7)	(4.68 – 9.54)	(6.04 – 9.85)
	Mediana (RIQ)	6 (12)	9 (14)	7 (10.5)	7 (13)
	(Min, Max)	(-10, 50)	(-23, 33)	(-4, 25)	(-23, 50)
	Kruskall-Wallis				p=0.74
	rank test				

Se midieron la frecuencia cardíaca y la saturación de oxígeno para valorar la posible alteración de estos parámetros por la administración sistémica de óxido nítrico. En cuanto a la saturación de oxígeno, sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la saturación de oxígeno postquirúrgica, que no consideramos clínicamente relevantes debido a que en los tres grupos dicho parámetro se encontró por encima del 98%. No hubo diferencias en frecuencia cardíaca media entre los tres grupos, tanto pre, intra o postoperatoriamente, y tampoco al calcular la diferencia de frecuencias entre estos tres momentos. La mediana en la diferencia de frecuencias pre y postquirúrgicas es mayor en el grupo de óxido nítrico, probablemente debido al efecto ansiolítico del óxido nítrico.

La Tabla 11 muestra los hallazgos encontrados durante la histeroscopia y el procedimiento realizado. En las 36 pacientes del grupo de anestesia paracervical, las 36 del de óxido nítrico y las 37 pacientes del grupo control con sospecha de pólipo endometrial, se encontraron respectivamente 29, 28 y 32 pólipos, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Se encontró una neoformación endometrial no filiada en el grupo que recibió anestesia paracervical y un mioma en el grupo de óxido nítrico. En el resto de casos no se encontró ninguna irregularidad endometrial.

La mediana de número de pólipos o miomas encontrados en todos los grupos fue de uno. El tamaño medio del pólipo y la mediana fueron mayores en el grupo de infiltración paracervical, sin llegar a la significación estadística por lo que esta diferencia fue probablemente causada por el azar. Se realizó polipectomía en 27 casos en el grupo que recibió infiltración anestésica local, 25 en el que recibió analgesia inhalatoria y 29 casos en el grupo control. Más adelante analizaremos las diferencias según la técnica de polipectomía, sea con morcelador histeroscópico, versapoint o tijera.

		Lidocaína 1% (n=36)	Óxido nitroso (n=36)	Grupo control (n=37)	Total (n=109)
Tipo de irregularidad (%)					
	Mioma	0	1 (2.78)	0	1 (0.92)
	Neoformación no filiada	1 (2.78)	0	0	1 (0.92)
	Ninguna	6 (16.7)	7 (19.4)	5 (13.5)	18 (16.5)
	Pólipo	29 (80.6)	28 (77.8)	32 (86.5)	89 (81.7)
	Fisher's exact				p=0.73
Nº pólipos/miomas (%)					
	n	29	29	30	88
	Missing	0	0	2	2
	Mediana (RIQ)	1 (0)	1 (0)	1 (0)	1 (0)
	(Mín, Máx)	(1, 2)	(1, 6)	(1, 3)	(1, 6)
	Kruskall-Wallis rank test				p=0.60
Tamaño pólipos/miomas (en mm)					
	n	29	29	29	87
	Missing	0	0	3	3
	Media (DE)	15.8 (7.3)	12.9 (7.4)	14.1 (7.3)	14.2 (7.3)
	Mediana (RIQ)	15 (10)	10 (12)	10 (10)	12 (10)
	IC 95%	(13.0 – 18.6)	(10.1 – 15.7)	(11.3 – 16.8)	(12.7 – 15.8)
	(Mín, Máx)	(5, 30)	(3, 30)	(3, 30)	(3, 30)

	Kruskall-Wallis rank test				p=0.25
Procedimiento quirúrgico (%)					
	Biopsia endometrial	8 (22.2)	9 (25.0)	8 (21.6)	25 (22.9)
	No realizado	1 (2.78)	2 (5.56)	0	3 (2.75)
	Polipectomía con morcelador	9 (24.96)	5 (13.9)	7 (18.90)	21 (19.25)
	Polipectomía con Tijera	14 (38.9)	19 (52.73)	19 (51.31)	52 (47.67)
	Polipectomía con Versapoint	4 (11.11)	1 (2.78)	3 (8.31)	8 (6.34)
Razón de no realizado (%)					
	Estenosis cervical no salvable	1 (2.78)	1 (2.78)	0	2 (5.56)
	Reacción vagal	0	1 (2.78)	0	1 (2.78)
	Fisher's exact				p=1

Tabla 11. Hallazgos histeroscópicos y procedimiento quirúrgico realizado

En un caso en el grupo de analgesia paracervical no se realizó ningún procedimiento, como en dos casos de óxido nítrico, y en los casos restantes se realizó biopsia endometrial únicamente. Los casos no realizados se debieron a estenosis cervical insalvable en el grupo analgesia paracervical y óxido nítrico, y hubo otro caso que no se pudo llevar a cabo por reacción vagal en el grupo óxido nítrico.

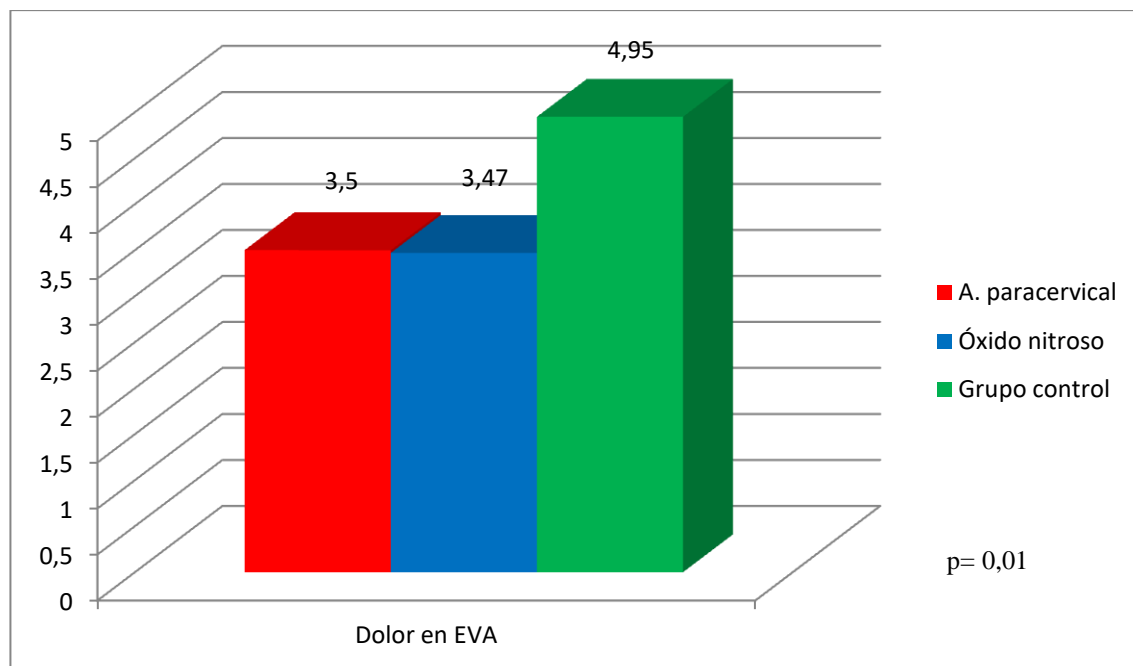


Figura 20. Puntuación media de dolor percibido en Escala Visual Analógica

La variable principal del estudio, la puntuación de dolor en Escala Visual Analógica, está reflejada en la Figura 20. Con significación estadística de $p= 0,01$ según es test de rangos de Kruskal- Wallis, encontramos diferencias entre las puntuaciones de dolor de los tres grupos. El dolor percibido en el grupo control (puntuación $4,95 \pm 2,6$ sobre 10 – IC 95%) fue mayor que los grupos de anestesia paracervical ($3,50 \pm 1,9$) y óxido nitroso ($3,47 \pm 2,4$), siendo estos dos grupos similares en puntuación. En igualdad de condiciones demográficas y quirúrgicas de los tres grupos, podemos deducir que la aplicación de cualquiera de los dos métodos anestésicos es eficaz en la reducción del dolor en comparación con el grupo control.

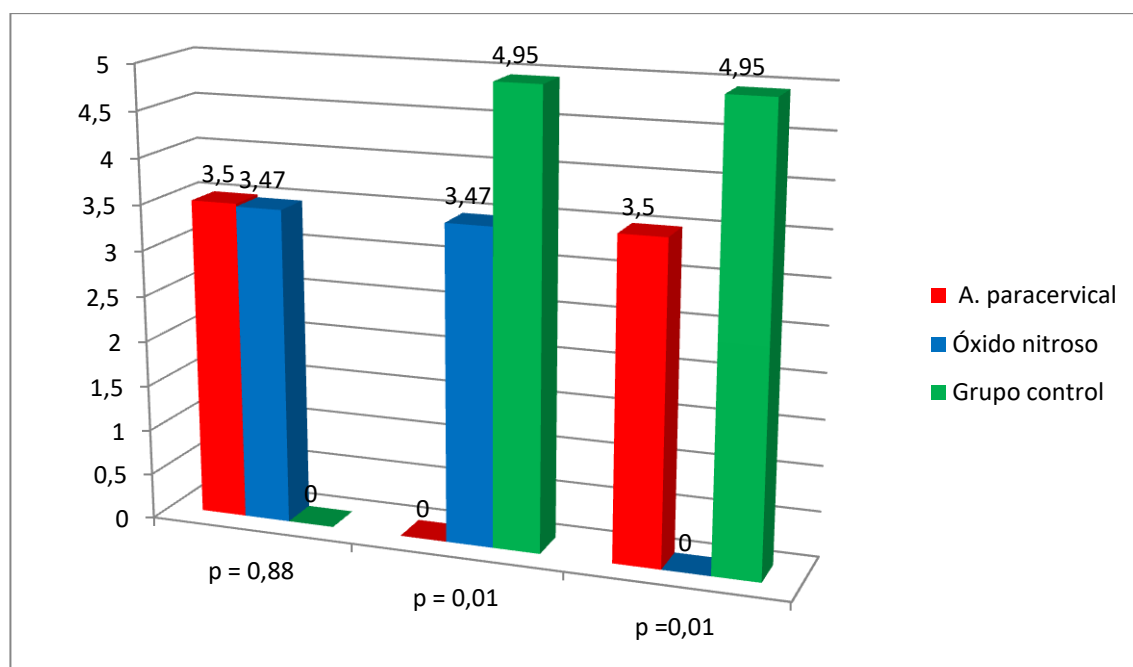


Figura 21. Comparación de la puntuación media de dolor en Escala Visual Analógica

En la Figura 21 se compara de dos en dos, mediante el test U de Mann-Whitney, los métodos analgésicos utilizados para buscar diferencias entre dichos métodos. De esta manera, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la infiltración paracervical y el óxido nitroso ($p=0,88$). Sin embargo, esta diferencia sí se produjo al comparar ambos grupos con el grupo control, que presentó una puntuación en EVA más elevada (4,95 vs 3,5 y 3,47 respectivamente con analgesia paracervical y óxido nitroso).

Si hacemos la misma comparación excluyendo las pacientes en las que la prueba fue suspendida (presumiblemente por dolor intolerable en algunos casos, lo que aumentaría el efecto sobre la diferencia en puntuación EVA), los datos observados siguen presentando una diferencia significativa al comparar los dos primeros grupos con el control, y sin presentarla al comparar anestesia local con inhalatoria entre sí (Figura

22). Las puntuaciones medias en EVA en este caso fueron: $3,54 \pm 1,9$ para el grupo anestesia paracervical, $3,29 \pm 2,3$ para el de óxido nitroso y $4,89 \pm 2,6$ en el grupo control.

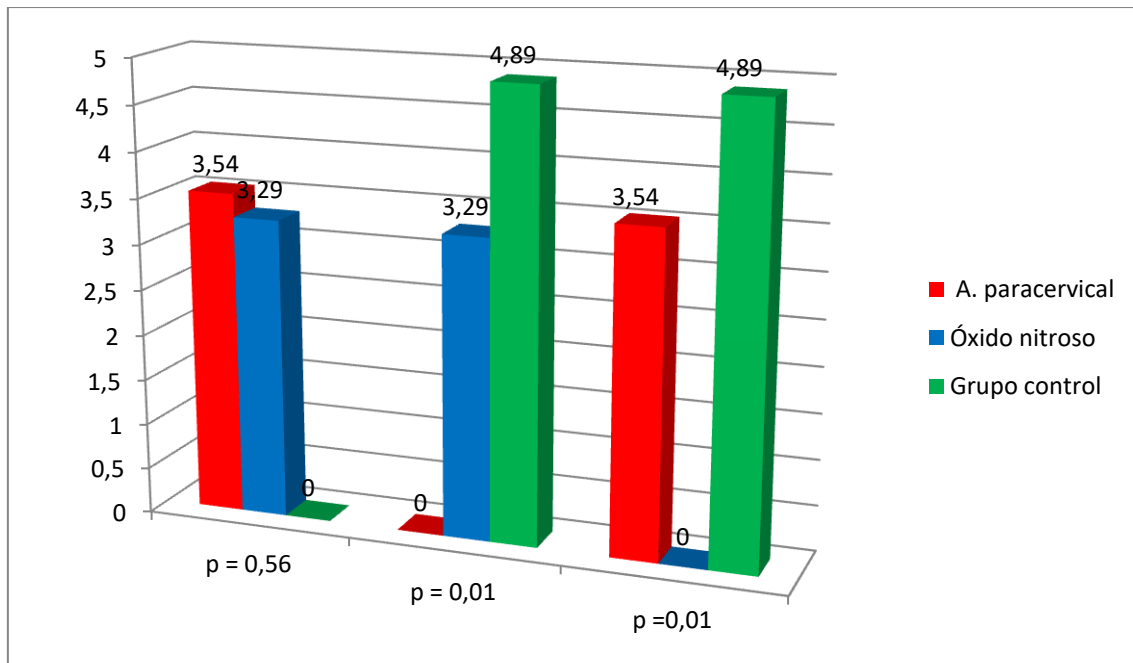


Figura 22. Comparación de puntuación media del dolor en EVA excluyendo suspensión de la prueba.

Al evaluar la mediana en puntuación EVA, que hace referencia al valor central de la muestra, se confirma esta misma tendencia (Figura 23).

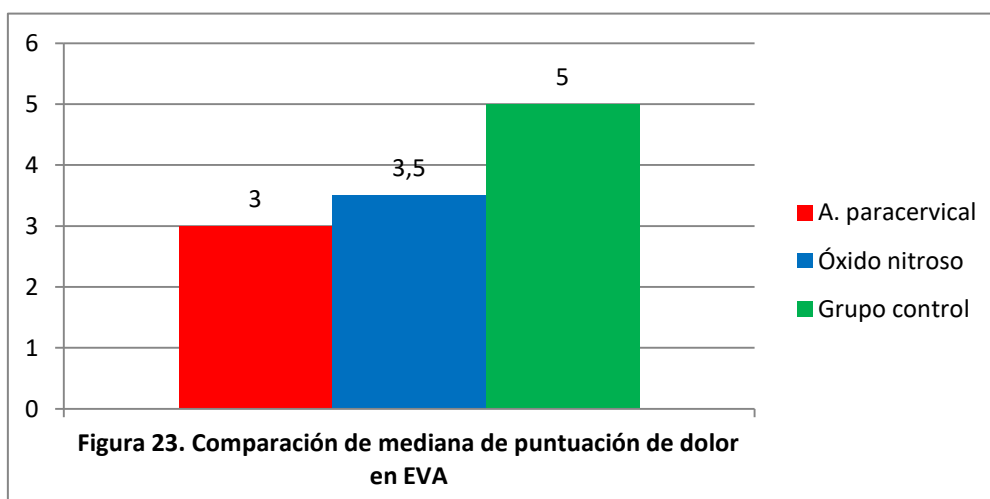


Figura 23. Comparación de mediana de puntuación de dolor en EVA

La Figura 24 muestra la distribución de pacientes en cada grupo según el grado de dolor (no dolor, leve, moderado o grave) según la siguiente graduación del dolor dependiendo de la puntuación en EVA:

- No dolor: EVA=0
- Dolor leve: EVA= 1-3
- Dolor moderado: EVA= 4-6
- Dolor grave: EVA= 7-10

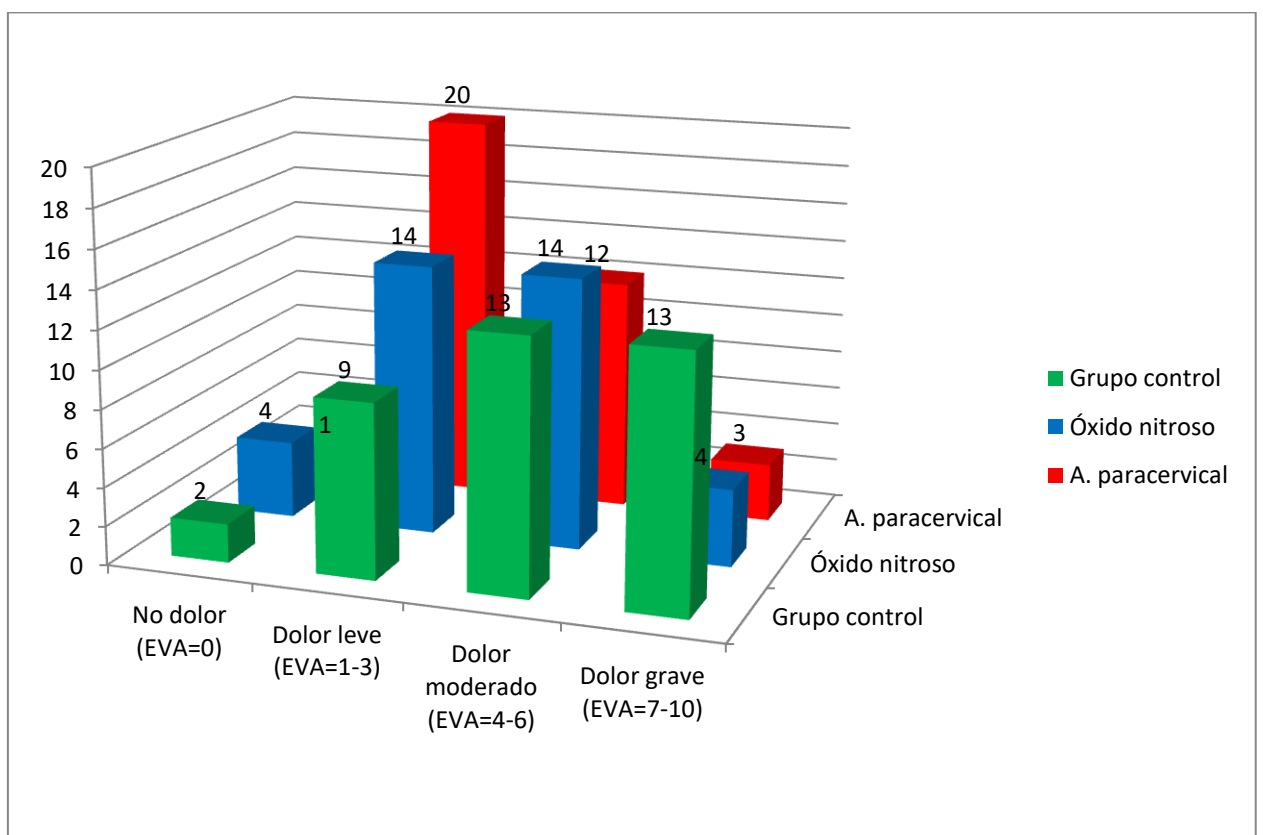


Figura 24. Distribución de pacientes por grupos según graduación del dolor en EVA

En este gráfico podemos observar que en el caso del grupo control la mayoría de pacientes (26 de los 37 de este grupo) presentaron dolor moderado o grave. Además, al comparar estos resultados con el grupo de analgesia paracervical con lidocaína se

vieron que las diferencias son estadísticamente significativas ($p=0,01$) mediante el test exacto de Fisher. No se encontraron diferencias significativas con el grupo óxido nitroso ($p=0,09$) y entre nitroso y paracervical ($p=0,39$). Sin embargo, en la distribución observamos que el grupo que recibió analgesia inhalatoria fue en el que más pacientes puntuaron 0 en EVA y por tanto no presentaron dolor alguno (4 pacientes vs 1 con analgesia paracervical y 2 en el grupo control).

El seguimiento de estas pacientes se hizo mediante llamada telefónica a las 6 horas tras finalizar el procedimiento. En esta llamada se les preguntaba por el dolor que percibían en ese momento, si habían presentado alguna complicación y por la necesidad de utilizar analgésicos. Se perdieron 14 pacientes: 2, 8 y 4 respectivamente en los grupos analgesia paracervical, inhalatoria y grupo control, que no contestaron al teléfono. Las diferencias de puntuación de dolor en escala verbal del 1 al 10 a las seis horas de la prueba no fueron significativas ($p>0,05$), presentando dolor leve en todos los grupos. Tampoco hubo diferencias excluyendo las pacientes que precisaron analgesia de rescate, las que suspendieron la prueba y las usuarias de tratamiento analgésico crónico.

El grado de satisfacción con el procedimiento del 1 al 10 en escala verbal fue mayor en el grupo de analgesia inhalatoria, como muestra la Figura 25, presentando una diferencia significativa con el grupo control ($p=0,04$). En todos los grupos la puntuación de satisfacción media fue mayor de 7, lo que indica que la polipectomía por histeroscopia es un procedimiento bien tolerado que produce una buena satisfacción en las pacientes. En el grupo de óxido nitroso la mayoría de pacientes otorgó una puntuación de satisfacción de 10 al procedimiento.

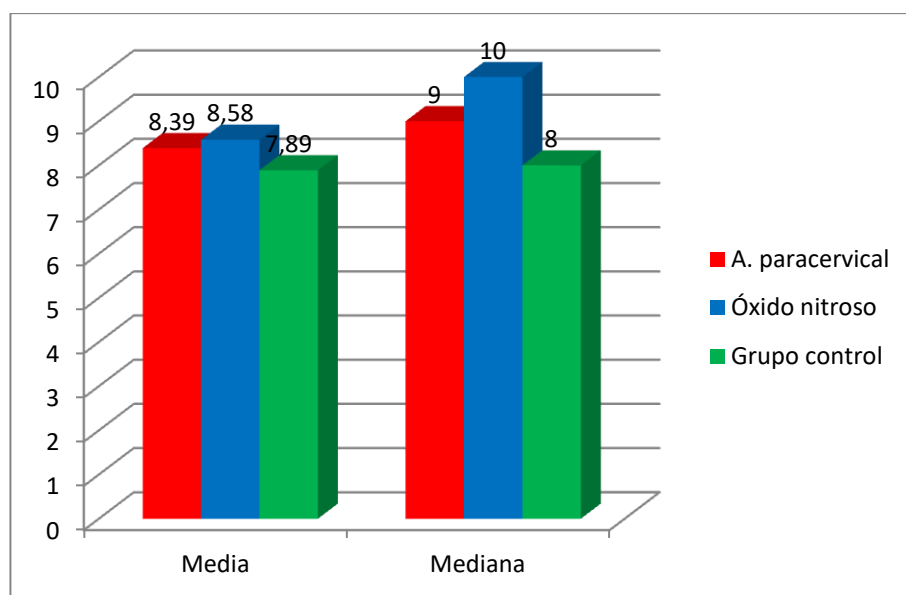


Figura 25. Media y mediana de la satisfacción global de las pacientes con el procedimiento.

Cuando las pacientes fueron preguntadas si repetirían el procedimiento utilizando la misma analgesia, contestaron sí el 66,7% del grupo paracervical, 72,2% de óxido nitroso y menos de la mitad, un 43,2%, del grupo control ($p=0,03$).

La percepción de tolerancia al dolor por un observador externo entrenado en reconocer los signos corporales de dolor, presentó la distribución que muestra la Figura 26. La diferencia es significativa al comparar el grupo óxido nitroso y el control. Mientras que en más de la mitad de los pacientes que recibieron analgesia inhalatoria y local tuvieron una tolerancia muy buena, casi un 30% de los pacientes sin analgesia experimentaron mala o muy mala tolerancia al procedimiento.

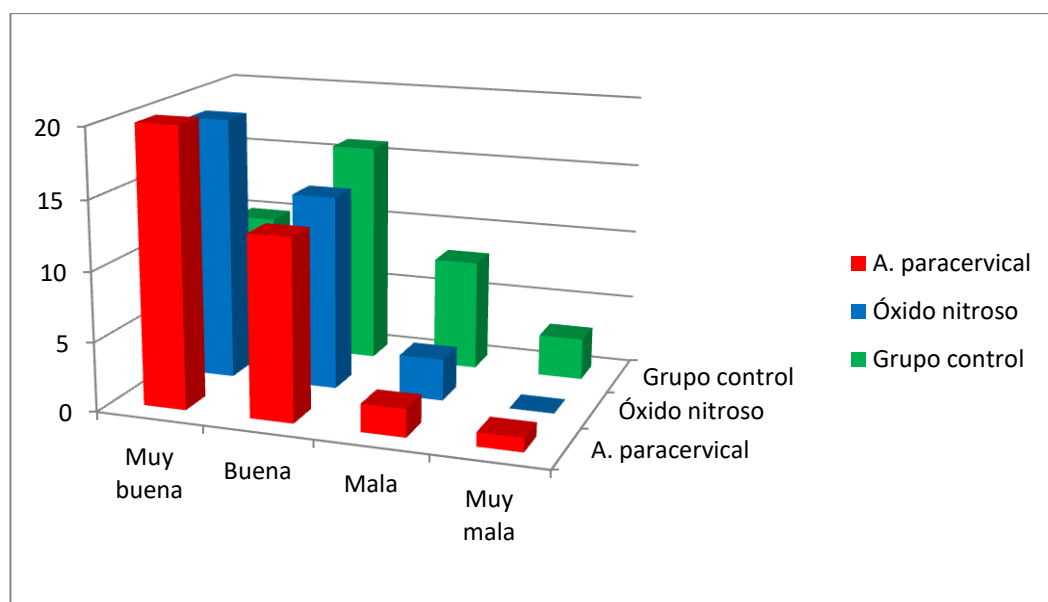
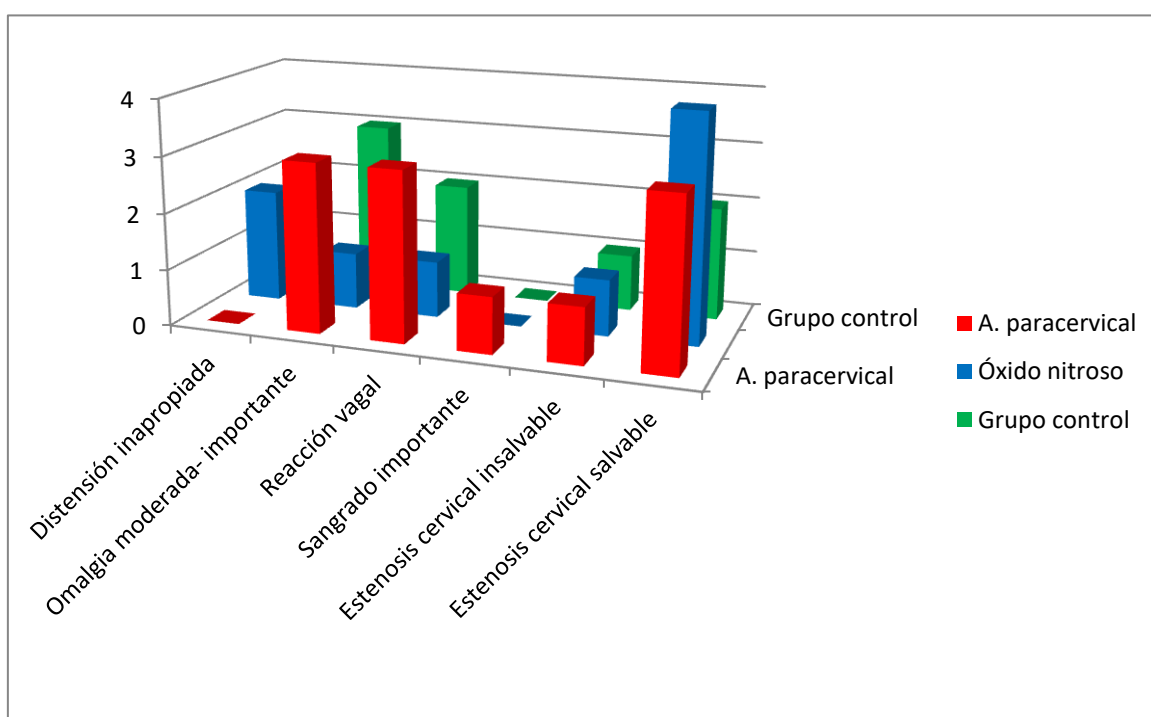


Figura 26. Tolerancia al dolor valorada de forma objetiva por un observador

Durante el ensayo clínico se registraron las complicaciones que tuvieron lugar en cada grupo, como refleja la Figura 27. El grupo que presentó más complicaciones fue el de analgesia paracervical (30,55 vs 25 y 24,33% los otros dos grupos respectivamente).

Figura 27. Complicaciones



No obstante, algunas de las complicaciones no fueron debidas al método analgésico *per se*, lo que podría inducir a confusión. Por ese motivo hemos realizado un análisis estratificado de las complicaciones, agrupándolas en “Posiblemente NO relacionada con el método analgésico/ anestésico” y “Posiblemente SÍ relacionada con el método analgésico/ anestésico” (Figura 28).

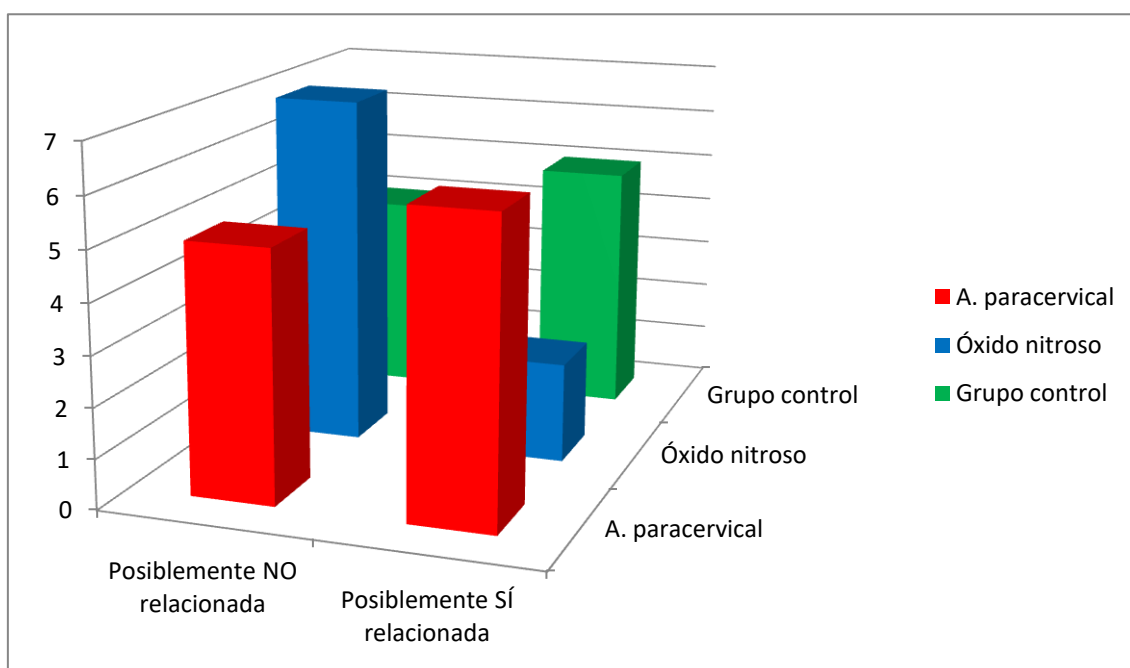


Figura 28. Análisis estratificado de las complicaciones en cuanto a la posible relación causal del método analgésico/anestésico o su ausencia

Las complicaciones “Posiblemente NO relacionadas con el método analgésico/anestésico” incluyen estenosis cervical, no distensión y sangrado. Las “Posiblemente SÍ relacionadas” son la omalgia, reacción vagal, ansiedad y falta de colaboración”. El 77% de las complicaciones producidas en el grupo de óxido nitroso no estaban posiblemente relacionadas con la analgesia, mientras que el 54% en el grupo paracervical y el 55% en el grupo control si pertenecieron a las complicaciones posiblemente relacionadas con el método anestésico (o su ausencia en el caso de grupo control). Aunque estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas al

evaluarlas con la prueba Chi² de Pearson, es llamativo el hecho de que más del 50% de las complicaciones de los grupos control y anestesia local fueron relacionadas posiblemente con el método analgésico o anestésico.

Sin embargo, sí encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p=0,04$) en el uso de fármacos analgésicos de rescate como resolución de complicaciones en los casos de omalgia o reacción vagal. Mientras que únicamente una paciente (2,94%) precisó analgesia de rescate en el grupo óxido nitroso, hasta un 16 y 17% (6 pacientes en cada uno de los otros dos grupos) la recibieron. En todos los grupos más del 70% de las complicaciones se resolvieron de forma espontánea con actitud expectante. En el grupo óxido nitroso la resolución se consiguió mediante métodos mecánicos en un 16,7%, sin necesidad de recurrir a analgésicos de rescate.

La suspensión de la prueba se produjo en muy pocos casos, no existiendo diferencias significativas entre los grupos para esta variable. Los motivos de suspensión fueron: estenosis insalvable en un caso del grupo anestesia paracervical y otro del óxido nitroso, reacción vagal en otro caso con óxido nitroso, y uno por distensión inapropiada en el grupo control.

Los efectos adversos de la analgesia o anestesia fueron 6 (16,7%) casos de sangrado y dolor por la punción en el grupo que recibió lidocaína y 3 (8,33%) casos de mareo, náuseas o vómitos entre las que recibieron óxido nitroso. El grupo control no presentó efectos adversos del método analgésico debido a que no se utilizó ningún método. Estas diferencias son estadísticamente significativas ($p=0,001$).

La necesidad de asistencia post-intervención fue similar en todos los grupos (33% en el de anestesia local, 27 en el de analgesia inhalatoria y 32% en el control). En cambio, se encontraron diferencias ($p=0,03$) en el número de pacientes que requirió analgésicos en las primeras 6 horas post-intervención, dato obtenido mediante llamada

telefónica a las seis horas del procedimiento. Las pacientes del grupo control precisaron analgésicos en un 51%, frente al 32 y 21% de los grupos paracervical y óxido nitroso, respectivamente. Los fármacos usados fueron antiinflamatorios no esteroideos u otros analgésicos no opioides.

Hemos realizado un análisis estratificado por tipo de técnica utilizada para la polipectomía. Estos grupos no fueron aleatorizados, sino que se utilizaron a criterio del cirujano siguiendo su experiencia en cuanto a tamaño y complejidad, por lo que su distribución en la muestra es muy desigual. Se realizaron 21 polipectomías mediante morcelador, 52 mediante tijeras mecánicas y 8 mediante electrodo Versapoint®. En los demás casos no se recogió la técnica utilizada, por lo que no se han incluido en este subanálisis.

Tabla 12. Comparación de puntuación media y mediana de dolor en EVA según la técnica de polipectomía

Como muestra la Tabla 12, la muestra fue insuficiente para la comparación de

		1. A. paracervical	2. Óxido nitroso	3. Grupo control	p
EVA					
P. Morcelador	n	9	5	7	2 vs 1: 0.38
	Media (DE)	3.78 (2.1)	2.8 (3.4)	4.57 (2.9)	2 vs 3: 0.51
	Mediana (RIQ)	3 (4)	1 (6)	5 (4)	1 vs 3: 0.63
P. Tijera	n	14	19	19	2 vs 1: 0.17
	Media (DE)	3.93 (2.0)	2.95 (2.0)	4.95 (2.3)	2 vs 3: 0.01
	Mediana (RIQ)	4 (2)	3 (3)	6 (5)	1 vs 3: 0.18
P. Versapoint	n	4	1	3	1 vs 3: 0.07
	Media (DE)	4 (2.2)	-	7.33 (0.57)	
	Mediana (RIQ)	3.5 (3)	-	7 (1)	

estos grupos y su distribución irregular. Únicamente se encontraron diferencias significativas dentro del estrato de polipectomía con tijera, en el que más pacientes hubo. En este estrato la puntuación de dolor para el grupo control (4,95) fue significativamente mayor que en el grupo de óxido nitroso (2,95, $p=0,01$).

DISCUSIÓN

Este ensayo clínico compara la eficacia de dos métodos analgésicos frente a un grupo control en la polipectomía por vía histeroscópica. Aunque generalmente este procedimiento resulta bien tolerado y puede realizarse sin analgesia, las pacientes refieren que es molesto e incluso en algunas ocasiones puede resultar muy doloroso. El método que hasta ahora ha demostrado más eficacia en el control del dolor es la analgesia paracervical, como refleja el artículo “Pain control in outpatient hysteroscopy”¹³³ que nuestro grupo publicó en septiembre 2016 en la revista *Gynecology and Minimally Invasive Therapy (Anexo1)*. Decidimos comparar esta técnica con la mezcla equimolar de oxígeno y protóxido de nitrógeno (óxido nitroso), la cual, como hemos visto anteriormente, ha presentado resultados positivos en multitud de procedimientos dolorosos tanto en niños como adultos, y con un grupo control.

En el presente estudio, los grupos formados por las pacientes sometidas a cada tipo de intervención analgésica han sido homogéneos en cuanto se refiere a las características demográficas basales, ya que no presentaron diferencias en edad, nivel de estudios, número de gestaciones o partos vaginales, ni tampoco en factores de riesgo de patología endometrial ni en otros factores relacionados con una mayor percepción de dolor como el antecedente de histeroscopias previas o tratamiento analgésico crónico.

Las variables relacionadas con el procedimiento quirúrgico tampoco variaron significativamente entre los grupos. Únicamente se encontraron diferencias estadísticas

en la saturación de oxígeno post-procedimiento. Dicha diferencia, sin embargo, no es relevante clínicamente, ya que la saturación media fue mayor del 98% en todos los grupos. Tampoco fueron diferentes los hallazgos histeroscópicos. Aunque el tamaño de los pólipos fue mayor en el grupo de analgesia paracervical (mediana de 15 mm vs 10 mm en los otros grupos), no hubo diferencias en el tamaño medio ($p=0,25$). Esto hace que los grupos sean comparables en cuanto a sus características basales y quirúrgicas, asumiendo que las diferencias encontradas se deben a las técnicas analgésicas empleadas.

La puntuación media de dolor en EVA, variable principal del estudio, fue significativamente menor en los grupos paracervical y óxido nitroso frente al grupo control. Sin embargo, no existen diferencias entre los dos grupos de tratamiento (paracervical y óxido nitroso). Este hecho queda confirmado con el análisis estratificado del dolor en no dolor (EVA 0), dolor leve (1-3), moderado (4-7) y grave (8-10): la mitad o más de las pacientes en los grupos de tratamiento tuvieron dolor leve o ausencia de dolor mientras que un 70% de pacientes del grupo control sufrieron dolor moderado o grave. El grupo óxido nitroso fue el que más pacientes sin dolor tuvo. Este hecho nos hace concluir que la intervención analgésica o anestésica es necesaria en polipectomía por histeroscopia, ya que en el grupo control el dolor fue evidentemente mayor que en los otros grupos (4,95 vs 3,54 y 3,29, $p=0,01$).

Además, la polipectomía es un procedimiento de rápida recuperación, ya que el dolor percibido a las 6 horas del procedimiento fue de media de intensidad leve, sin diferencia entre los grupos de analgesia. En cambio, sí que se observaron diferencias en la necesidad de utilizar analgésicos en las primeras 6 horas tras la intervención, siendo mayor en el grupo control que en los grupos de tratamiento (51% vs 32% y 21%, $p=0,03$).

La satisfacción fue alta en todos los grupos, con una puntuación por encima de 7 en una escala verbal del 1 al 10. La mayor satisfacción se produjo en el grupo de óxido nitroso, con una puntuación media de 8,58 y mediana de 10. Las pacientes desearían repetir el procedimiento, si fuera necesario, con el mismo método analgésico en los grupos analgesia local (66,7%) e inhalatoria (72,2%). Sin embargo, menos del 50% repetiría en el grupo control, lo que también evidencia la necesidad de analgesia para este procedimiento. El hecho de que casi el 30% de las pacientes que no recibieron analgesia tuvieran mala o muy mala tolerancia al dolor, evaluada por un observador experimentado, apoya esta necesidad.

En relación a las complicaciones registradas durante el ensayo, fueron más frecuentes en el grupo que recibió anestesia paracervical con lidocaína, de hasta el 30%, aunque ninguna fue grave. Además, tanto las de este grupo como el grupo control tuvieron relación con el método analgésico o su ausencia, mientras que el 77% de las complicaciones del óxido nitroso no la tuvieron. Este hecho hace pensar que el óxido nitroso es más seguro como método analgésico, siendo su seguridad incluso superior a la del grupo control, debido a las complicaciones derivadas de no administrar analgesia (omalgia, reacción vagal, ansiedad y falta de colaboración).

Las complicaciones relacionadas con la analgesia se presentaron con el doble de frecuencia en el grupo paracervical que en el de óxido nitroso ($p=0,03$). Para apoyar este argumento de mayor seguridad del óxido nitroso, hemos observado que un 16 y 17% de las pacientes precisaron analgesia de rescate en los grupos de anestesia local y control respectivamente, mientras que sólo lo precisó una paciente que recibió analgesia inhalatoria.

Estos hallazgos nos hacen deducir que, al ser un procedimiento evidentemente doloroso, la polipectomía por histeroscopia requiere algún método analgésico. Tanto la anestesia paracervical como la analgesia inhalatoria con óxido nitroso son eficaces en la reducción del dolor frente al grupo control. A pesar de que en nuestro estudio el óxido nitroso no ha demostrado ser superior a la anestesia local con lidocaína para el control de dolor, su perfil de seguridad y baja tasa de complicaciones hacen que sea un método analgésico tan eficaz como la infiltración paracervical y que proporciona un mayor grado de satisfacción a la paciente sometida a polipectomía histeroscópica.

Hasta la fecha no existen otros estudios publicados sobre óxido nitroso en histeroscopia. Los resultados obtenidos en nuestro estudio muestran una eficacia similar a estudios realizados en otros procedimientos dolorosos, como biopsia de próstata, hepática, de médula ósea, cura de úlceras en anciano, reducción de fracturas... En el campo de la urología Manikandan y cols ¹¹³ hicieron un ensayo clínico similar al presente, comparando óxido nitroso con bloqueo nervioso periprostático con lidocaína al 1% y un grupo control en biopsia de próstata, obteniendo resultados comparables a nuestro estudio: EVA similares para infiltración de lidocaína y óxido nitroso, con diferencias significativas al compararlo con el grupo control. El grupo de McIntyre también evidenció la eficacia del óxido nitroso en este procedimiento frente a un grupo control, obteniendo puntuación media de dolor en EVA de 11 sobre 100 en el grupo que recibió analgesia vs 34 en el grupo que no ¹¹². Una revisión sistemática de estudios aleatorizados realizada en Reino Unido evidenció que el óxido nitroso es una forma de analgesia aceptable para el paciente, efectiva y segura para procedimientos urológicos

135 .

En el campo de la ginecología y obstetricia hay más experiencia en el tratamiento del dolor durante el parto. La revisión sistemática de la Cochrane Database

sobre analgesia inhalatoria para manejo del dolor en el parto, que incluyó 2959 pacientes, encontró que el óxido nitroso versus placebo o “no tratamiento” produce una mayor reducción del dolor (RR 0,06, IC 95%) ¹³⁶.

A pesar de que no hay artículos en la literatura sobre óxido nitroso en histeroscopia, existen numerosos estudios que evalúan diferentes métodos para control el dolor en este procedimiento. Estos estudios han sido comentados en la revisión del manejo de dolor en histeroscopia a partir de la página 40 de la presente tesis doctoral. Tanto la revisión sistemática y meta-análisis del British Medical Journal ⁸⁷ como la de la Cochrane Database ⁸⁴ sobre el control del dolor en histeroscopia ambulatoria concluyen que la anestesia local es el mejor método para el control del dolor en este procedimiento. Nuestro ensayo muestra que la analgesia inhalatoria con óxido nitroso es equiparable a este tipo de analgesia. Podríamos incluso deducir que al ser similar en eficacia a la anestesia paracervical, probablemente sea superior, al serlo ésta (según la revisión Cochrane), a otros métodos de analgesia vía oral o intravenosa, como antiinflamatorios no esteroides, paracetamol u opioides o vía local como tópicos, intrauterinos o transcervicales. Sin embargo, esta afirmación requeriría estudios comparativos para confirmarse.

La principal limitación de este ensayo clínico es el simple ciego. El doble ciego no se pudo conseguir porque el histeroscopista conocía el tratamiento a administrar a la paciente. La paciente sí estaba cegada ya que a todas se colocó espéculo vaginal y todas recibieron administración mediante mascarilla o pipeta de óxido nitroso u oxígeno como placebo en el caso del grupo de anestesia paracervical y grupo control. Además, la propia colocación del espéculo pudo causar molestias e influir en la puntuación media del dolor en todos los grupos, aunque no recibieran anestesia local. A pesar de utilizar escalas de interpretación del dolor a partir de los gestos y movimientos corporales, la

evaluación de la tolerancia al dolor pudo influenciarse por la percepción subjetiva del observador. Para evitar este sesgo de información, el observador fue entrenado en esta evaluación, para ser lo más objetivo posible.

Otra limitación fue la no aleatorización de la técnica de polipsectomía. La elección se realizó según la preferencia del histeroscopista de acuerdo a las características clínicas y quirúrgicas de las pacientes y el tamaño y posición del pólipo. De esta manera, la distribución de la técnica de polipsectomía ha resultado irregular, existiendo un mayor número de casos en los que se realizó la polipsectomía mediante tijera, y un menor con electrodo Versapoint®. Presumiblemente la acción del electrodo puede resultar más dolorosa debido al uso de corriente eléctrica. No existieron diferencias entre los grupos de tratamiento para la distribución de la técnica de polipsectomía, por lo que la influencia sobre el resultado de puntuación media percibido debe ser similar entre los grupos, haciendo que no varíen las diferencias entre los grupos.

El ensayo se realizó en pacientes desde 18 años a cualquier edad, premenopaúsicas y postmenopaúsicas, nulíparas y multíparas, con y sin factores de riesgo y comorbilidades, por lo que se incluyó un amplio espectro de pacientes. También se incluyeron pólipos de cualquier tamaño y localización. Esto sugiere que los resultados pueden generalizarse a la población general candidata a polipsectomía por histeroscopia, y que cualquier paciente puede beneficiarse de analgesia en este procedimiento, especialmente de óxido nitroso debido a sus características de seguridad.

Aunque no existen estudios similares en histeroscopia, estos resultados están en la misma línea que aquellos realizados en otros procedimientos cortos dolorosos. Respecto a la comparación otros analgésicos, los estudios revisados de la literatura

(página 40) ofrecen resultados similares para anestesia paracervical. El hallazgo de no-diferencias entre óxido nitroso y este método analgésico hace que puedan considerarse equivalentes en eficacia.

CONCLUSIÓN

La polipectomía por histeroscopia es una técnica que se realiza de forma ambulatoria y habitualmente sin analgesia. Sin embargo, no está exenta de dolor, siendo de intensidad moderada o severa hasta en el 70% de los casos que no reciben analgesia. El presente ensayo clínico evalúa el efecto de dos métodos analgésicos sobre la percepción del dolor en polipectomía por histeroscopia, comparándolos con un grupo control que no recibió analgesia. Los métodos utilizados fueron infiltración de anestesia local paracervical con lidocaína al 1% e inhalación de mezcla equimolar de oxígeno y protóxido de nitrógeno. Los resultados obtenidos muestran que tanto el óxido nitroso como la anestesia paracervical reducen de forma significativa el dolor percibido en comparación con el grupo control. A la vista de estos hallazgos, debería siempre utilizarse algún método analgésico o anestésico durante la exéresis de pólipos por histeroscopia.

A pesar de que este ensayo no ha sido capaz de demostrar que el óxido nitroso sea superior a la anestesia local con lidocaína en el control del dolor, debido a sus características farmacocinéticas y a su efecto en el sistema nervioso, consigue modular el dolor de forma global y controlar la ansiedad, sin deprimir la función respiratoria, lo que hace del óxido nitroso un fármaco seguro, de administración confortable para la paciente y que produce menos complicaciones que la anestesia paracervical.

Desde el punto de vista clínico, en igualdad de condiciones de eficacia, a la hora de elegir un método analgésico para polipsectomía por histeroscopia, el uso del óxido nitroso evitará la colocación de espéculo vaginal, las molestias y complicaciones de la infiltración del anestésico y acortará el tiempo del procedimiento global, asociados a la anestesia paracervical.

Todo esto hace que el óxido nitroso sea un método analgésico que proporciona gran satisfacción a la paciente sometida a polipsectomía por histeroscopia y un candidato excelente para uso habitual en la consulta de histeroscopia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lieng M, Istre O, Qvigstad E. Treatment of endometrial polyps: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89:992.
2. Lee SC, Kaunitz AM, Sanchez-Ramos L, Rhatigan RM. The oncogenic potential of endometrial polyps: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010; 16:1197.
3. Davis VJ, Dizon CD, Minuk CF. Rare cause of vaginal bleeding in early puberty. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2005; 18:113.
4. Salim S, Won H, Nesbitt-Hawes E, et al. Diagnosis and management of endometrial polyps: a critical review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol* 2011; 18:569.
5. Iglesias Goy E, García-Espantaleón Navas M, Tasende Areosa M. Patología tumoral benigna del cuerpo uterino. Mioma uterino y patología endometrial. En: Tratado de ginecología, obstetricia y medicina de la reproducción. Tomo 2. Editorial Médica Panamericana; 2003. p. 1578-1586.
6. Van Bogaert LJ. Clinicopathologic findings in endometrial polyps. *Obstet Gynecol* 18. 1988; 71:771.
7. Bakour SH, Khan KS, Gupta JK. The risk of premalignant and malignant pathology in endometrial polyps. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:317-20.
8. Jovanovic AS, Boynton KA, Mutter GL. Uteri of women with endometrial carcinoma contain a histopathological spectrum of monoclonal putative precancers, some with microsatellite instability. *Cancer Res* 1996; 56:1917.
9. Maia H Jr, Pimentel K, Silva TM, et al. Aromatase and cyclooxygenase-2 expression in endometrial polyps during the menstrual cycle. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22:219.

10. Pal L, Niklaus AL, Kim M, et al. Heterogeneity in endometrial expression of aromatase in polyp-bearing uteri. *Hum Reprod* 2008; 23:80.
11. Dal Cin P, Vanni R, Marras S, et al. Four cytogenetic subgroups can be identified in endometrial polyps. *Cancer Res* 1995; 55:1565.
12. Nogueira AA, Sant'Ana de Almeida EC, Poli Neto OB, et al. Immunohistochemical expression of p63 in endometrial polyps: evidence that a basal cell immunophenotype is maintained. *Menopause* 2006;13:826.
13. Dal Cin P, Timmerman D, Van den Berghe I, et al. Genomic changes in endometrial polyps associated with tamoxifen show no evidence for its action as an external carcinogen. *Cancer Res* 1998; 58:2278.
14. Tallini G, Vanni R, Manfioletti G, et al. HMGI-C and HMGI(Y) immunoreactivity correlates with cytogenetic abnormalities in lipomas, pulmonary chondroid hamartomas, endometrial polyps, and uterine leiomyomas and is compatible with rearrangement of the HMGI-C and HMGI(Y) genes. *Lab Invest* 2000; 80:359.
15. Gul A, Ugur M, Iskender C, et al. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial polyps and its relationship to clinical parameters. *Arch Gynecol Obstet* 2010;281:479.
16. Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecol Oncol* 2004; 94:256.
17. Runowicz CD, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Gynecologic conditions in participants in the NSABP breast cancer prevention study of tamoxifen and raloxifene (STAR). *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:535.e1.
18. Althuis MD, Sexton M, Langenberg P, et al. Surveillance for uterine abnormalities in tamoxifen-treated breast carcinoma survivors: a community based study. *Cancer* 2000; 89:800.

19. McGurgan P, Taylor LJ, Duffy SR, O'Donovan PJ. Does tamoxifen therapy affect the hormone receptor expression and cell proliferation indices of endometrial polyps? An immunohistochemical comparison of endometrial polyps from postmenopausal women exposed and not exposed to tamoxifen. *Maturitas* 2006; 54:252.
20. Oguz S, Sargin A, Kelekci S, et al. The role of hormone replacement therapy in endometrial polyp formation. *Maturitas* 2005; 50:231.
21. Reslová T, Tosner J, Resl M, et al. Endometrial polyps. A clinical study of 245 cases. *Arch Gynecol Obstet* 1999; 262:133.
22. Lécuru F, Metzger U, Scarabin C, et al. Hysteroscopic findings in women at risk of HNPCC. Results of a prospective observational study. *Fam Cancer* 2007; 6:295.
23. Kalin A, Merideth MA, Regier DS, et al. Management of reproductive health in Cowden syndrome complicated by endometrial polyps and breast cancer. *Obstet Gynecol* 2013; 121:461.
24. Baker WD, Soisson AP, Dodson MK. Endometrial cancer in a 14-year-old girl with Cowden syndrome: a case report. *J Obstet Gynaecol Res* 2013; 39:876.
25. Parent B, Barbot J, Guedj H, Nodarian P. *Hysteroscopie chirurgicale*. Masson, Paris 1994; 41-47.
26. Golan A, Sagiv R, Berar M, et al. Bipolar electrical energy in physiologic solution--a revolution in operative hysteroscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2001; 8:252.
27. Munro MG, Critchley HO, Fraser IS, FIGO Menstrual Disorders Working Group. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Fertil Steril* 2011; 95:2204.
28. Stewart E. Endometrial polyps. Up to date. Sep 2015.
29. Brooks PG. Complicaciones de la histeroscopia quirúrgica: ¿Qué tal segura es? *Clinic Obst Gynecol* 1992; 35:256-261.

30. Fleischer AC, Gordon AN, Entman SS. Transvaginal sonography of the endometrium: Current and potential applications. *Crit Rev Diagn Imaging*.1990; 30: 85.
31. Caspi B, Appelman Z, Goldsmith R, y cols. The bright edge of the endometrial polyp. *Ultrasound Obstet Gynecol*.2000; 15:327-330.
32. Hulka CA, may DA, McCarthy K, y cols. Endometrial polyps, hyperplasia, and carcinoma in postmenopausal women: differentiation with endovaginal sonography. *Radiology*. 1994;191:755-8.
33. Pérez Medina T, Bajo A, Huertas MA, y cols. Predicting atypia inside endometrial polyps. *J Med ultrasound*.2002;21:125-128.
34. Hann L, Grezt E, Bach A, y cols. Sonohysterography for evaluation of the endometrium in women treated with tamoxifene. *AJR*.2001;177:337.
35. Exacoustos C, Cangi B, Arduini D, y cols. Endometrial evaluation in postmenopausal breast cancer patients receiving Tamoxifen: an ultrasound, color flow Doppler, hysteroscopic and histological study. *Ultrasound Obstet Gynecol*.1995;6:435-442.
36. González Merlo J, Márquez M. *Patología del endometrio*. Científico-Médica, Barcelona 1972.
37. Bree R, Bowerman R, Bohm-Velez M, y cols. Us Evaluation of the uterus in patients with Postmenopausal bleeding: a positive effect on diagnostic decision making.*Radiology*.2000;216:260-264.
38. Jorizzo Johanna R, Chen Michael YM, Riccio Gioia J. Endometrial Polyps Sonohysterographic Evaluation. *AJR* 2001; 176:617-621.
39. Price TM, Harris JB. Fulminant hepatic failure due to herpes simplex after hysteroscopy. *Obstet Gynecol*. 2001; 98:954.

40. Hatfield JL, Brumsted JR, Cooper BC. Conservative treatment of placenta accreta. *J Minim Invasive Gynecol* 2006; 13:510.
41. Hinckley MD, Milki AA. 1000 office-based hysteroscopies prior to in vitro fertilization: feasibility and findings. *JSLS* 2004; 8:103.
42. Shalev J, Levi T, Orvieto R, et al. Emergency hysteroscopic treatment of acute severe uterine bleeding. *J Obstet Gynaecol* 2004; 24:152.
43. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. RCOG Green-top Guideline No.59. Best Practice in Outpatient Hysteroscopy. London, UK: Royal College of Obstetricians and Gynecologists; 2011.
44. Campo R, Molinas CR0, Rombauts L, Mestdagh G, Lauwers M, Braekmans P, et al. Prospective multicentre randomized controlled trial to evaluate factors influencing the success rate of office diagnostic hysteroscopy. *Human Reprod* 2005;20:258–63.
45. De Angelis C, Santoro G, Re ME, Nofroni I. Office hysteroscopy and compliance: mini-histeroscopy versus traditional hysteroscopy in a randomized trial. *Human Reprod* 2003; 18: 2441-5.
46. Bradley LD. Overview of hysteroscopy. Up to date. Oct 2012.
47. Unfried G, Wieser F, Albrecht A, et al. Flexible versus rigid endoscopes for outpatient hysteroscopy: a prospective randomized clinical trial. *Hum Reprod* 2001;16:168.
48. Barbot J, Parent B, Dubuisson JB. Contact hysteroscopy: another method of endoscopic examination of the uterine cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136:721.
49. Siegler AM. A comparison of gas and liquid for hysteroscopy. *J Reprod Med* 1975;15:73.
50. McLucas B. Hyskon complications in hysteroscopic surgery. *Obstet Gynecol Surv* 1991;46:196.

51. Bradley L. Hysteroscopy: Managing fluid and gas distending media. Up to date. Jun 2015.
52. Grove JJ, Shinaman RC, Drover DR. Noncardiogenic pulmonary edema and venous air embolus as complications of operative hysteroscopy. *J Clin Anesth* 2004;16:48.
53. Histeroscopia en consulta. En: Guías de asistencia práctica de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. 2013
54. Mencaglia L, Hamou J. Manual of gynecological hysteroscopy. Diagnosis and surgery. Florence center of ambulatory surgery Florence, Italy. In cooperation with Karl Storz. Media Service. 2001.
55. Perez Medina T, Cayuela Font E. En: Diagnostic and operative hysteroscopy 2007.
56. Vilos GA, Brown S, Graham G, et al. Genital tract electrical burns during hysteroscopic endometrial ablation: report of 13 cases in the United States and Canada. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2000; 7:141.
57. Comparative trial of tubal insufflation, hysterosalpingography, and laparoscopy with dye hydrotubation for assessment of tubal patency. World Health Organization. *Fertil Steril* 1986; 46:1101.
58. Floris S, Piras B, Orrù M, et al. Efficacy of intravenous tramadol treatment for reducing pain during office diagnostic hysteroscopy. *Fertil Steril* 2007; 87:147.
59. Cooper NA, Smith P, Khan KS, Clark TJ. Vaginoscopic approach to outpatient hysteroscopy: a systematic review of the effect on pain. *BJOG* 2010; 117:532.
60. Data from Conceptus Incorporated, 57. San Carlos, CA.
61. Loffer FD. Hysteroscopy with selective endometrial sampling compared with D&C for abnormal uterine bleeding: the value of a negative hysteroscopic view. *Obstet Gynecol* 1989; 73:16.

62. Preutthipan S, Herabutya Y. Hysteroscopic polypectomy in 240 premenopausal and postmenopausal women. *Fertil Steril* 2005; 83:705.
63. Emanuel MH, Wamsteker K. The Intra Uterine Morcellator: a new hysteroscopic operating technique to remove intrauterine polyps and myomas. *J Minim Invasive Gynecol* 2005; 12:62-66.
64. Farrugia M. MRCOG. En: *Modern Operative Hysteroscopy*. 4rd Edition. 2010.
65. Phillips DR, Milim SJ, Nathanson HG, et al. Preventing hyponatremic encephalopathy: comparison of serum sodium and osmolality during operative hysteroscopy with 5.0% mannitol and 1.5% glycine distention media. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1997; 4:567.
66. Vilos GA, Abu-Rafea B. New developments in ambulatory hysteroscopic surgery. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005; 19:727.
67. Cohen S, Greenberg J. Hysteroscopic Morcellation for Treating Intrauterine Pathology. *Rev Obstet Gynecol*. 2011;4(2):73-80.
68. Tjalina, Hamerlynck, Mathijs et al. An Alternative Approach for Removal of Placental Remnants: Hysteroscopic Morcellation. *J Minim Invasive Gynecol* 2013;20(6), 796-802.
69. Nagele F, Lockwood G, Magos AL. Randomised placebo controlled trial of mefenamic acid for premedication at outpatient hysteroscopy: a pilot study. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997;104:842-844.
70. De Iaco P, Marabini A, Stefanetti M, Del Vecchio C, Bovicelli L. Acceptability and pain of outpatient hysteroscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2000;7:71-75.
71. de Carvalho Schettini JA, Ramos de Amorim MM, Ribeiro Costa AA, Albuquerque

Neto LC. Pain evaluation in outpatients undergoing diagnostic anesthesia-free hysteroscopy in a teaching hospital: a cohort study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2007;14:729-735.

72. Nichols MD, Halvorson-Boyd G, Goldstein R, et al. Pain management. In: Paul M, Lichtenberg ES, Borgatta L, et al., eds. *Management of Unintended and Abnormal Pregnancy.* Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2009:90-110.

73. Munro MG, Brooks PG. Use of local anesthesia for office diagnostic and operative hysteroscopy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2010;17:709-718.

74. Krantz KE. Innervation of the human uterus. *Ann N Y Acad Sci.* 1959;75:770-784.

75. Tokushige N, Markham R, Russell P, Fraser IS. High density of small nerve fibres in the functional layer of the endometrium in women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2006;21:782-787.

76. Quinn MJ, Kirk N. Differences in uterine innervation at hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187:1515-1519.

77. Allen RH, Micks E, Edelman A. Pain relief for obstetric and gynecologic ambulatory procedures. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2013;40:625-645.

78. Shankar M, Davidson A, Taub N, Habiba M. Randomised comparison of distension media for outpatient hysteroscopy. *BJOG.* 2004;111:57-62.

79. Evangelista A, Oliveira MA, Crispi CP, Lamblet MF, Raymundo TS, Santos LC. Diagnostic hysteroscopy using liquid distention medium: comparison of pain with warmed saline solution vs room-temperature saline solution. *J Minim Invasive Gynecol.* 2011;18:104-107.

80. Sagiv R, Sadan O, Boaz M, Dishy M, Schechter E, Golan A. A new approach to office hysteroscopy compared with traditional hysteroscopy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2006;108:387-392.

81. Cicinelli E. Hysteroscopy without anesthesia: review of recent literature. *J Minim Invasive Gynecol.* 2010;17:703-708.
82. de Freitas Fonseca M, Sessa FV, Resende Jr JA, Guerra CG, Andrade Jr CM, Crispi CP. Identifying predictors of unacceptable pain at office hysteroscopy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2014;21:586-591.
83. Carta G, Palermo P, Marinangeli F, et al. Waiting time and pain during office hysteroscopy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012;19:360-364
84. Ahmad G, O'Flynn H, Attarbashi S, Duffy JM, Watson A. Pain relief for outpatient hysteroscopy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;11:CD007710.
85. Tangsirawatthana T, Sangkomkamhang US, Lumbiganon P, Laopaiboon M. Paracervical local anesthesia for cervical dilation and uterine intervention. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;9:CD005056.
86. Kaneshiro B, Grimes DA, Lopez LM. Pain management for tubal sterilization by hysteroscopy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012:CD009251.
87. Cooper NA, Khan KS, Clark TJ. Local anaesthesia for pain control during outpatient hysteroscopy: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010;340:c1130.
88. Kabli N, Tulandi T. A randomized trial of outpatient hysteroscopy with and without intrauterine anesthesia. *J Minim Invasive Gynecol.* 2008;15:308-310.
89. Al-Sunaidi M, Tulandi T. A randomized trial comparing local intracervical and combined local and paracervical anesthesia in outpatient hysteroscopy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2007;14:153-155.
90. Chudnoff S, Einstein M, Levie M. Paracervical block efficacy in office hysteroscopic sterilization: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2010;115:26-34.

91. Lukes AS, Roy KH, Presthus JB, Diamond MP, Berman JM, Konsker KA. Randomized comparative trial of cervical block protocols for pain management during hysteroscopic removal of polyps and myomas. *Int J Womens Health*. 2015;7:833-839.
92. Issat T, Beta J, Nowicka MA, Maciejewski T, Jakimiuk AJ. A randomized, single blind, placebo-controlled trial for the pain reduction during the outpatient hysteroscopy after ketoprofen or intravaginal misoprostol. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014;21:921-927.
93. Esin S, Baser E, Okuyan E, Kucukozkan T. Comparison of sublingual misoprostol with lidocaine spray for pain relief in office hysteroscopy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Minim Invasive Gynecol*. 2013;20:499-504.
94. Hassa H, Aydin Y, Oge T, Cicek K. Effectiveness of vaginal misoprostol and rectal nonsteroidal anti-inflammatory drug in vaginoscopy diagnostic outpatient hysteroscopy in primarily infertile women: double-blind, randomized, controlled trial. *J Minim Invasive Gynecol*. 2013;20:880-885.
95. Lin YH, Hwang JL, Huang LW, Chen HJ. Use of sublingual buprenorphine for pain relief in office hysteroscopy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2005;12:347-350.
96. Angioli R, De Cicco Nardonne C, Plotti F, et al. Use of music to reduce anxiety during office hysteroscopy: prospective randomized trial. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014;21:454-459
97. Del Valle Rubido C, Solano Calvo JA, Rodríguez Miguel A, Delgado Espeja JJ, Gonzalez Hinojosa J, Zapico Goni A. Inhalatory analgesia with nitrous oxide versus other analgesic techniques in hysteroscopic polypectomy: a pilot study. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015;22:595-600.

98. Keyhan S, Munro MG. Office diagnostic and operative hysteroscopy using local anesthesia only: an analysis of patient reported pain and other procedural outcomes. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014;21:791-798.
99. Costello MF, Steigrad S, Collet A. A prospective, randomised, single-blinded, controlled trial comparing two topical anaesthetic modalities for the application of a tenaculum to the cervix. *J Obstet Gynaecol*. 2005;25:781-785.
100. Lau WC, Tam WH, Lo WK, Yuen PM. A randomised double-blind placebo controlled trial of transcervical intrauterine local anaesthesia in outpatient hysteroscopy. *BJOG*. 2000;107:610-613.
101. Tam WH, Yuen PM. Use of diclofenac as an analgesic in outpatient hysteroscopy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril*. 2001;75:1070-1072.
102. Mercurio F, De Simone R, Landi P, Sarchianaki A, Tessitore G, Nappi C. Oral dexketoprofen for pain treatment during diagnostic hysteroscopy in postmenopausal women. *Maturitas*. 2002;43:277-281
103. Tetzlaff JE. The pharmacology of local anesthetics. *Anesthesiol Clin North America*. 2000;18:217-233.
104. Sordia-Hernandez LH, Rosales-Tristan E, Vazquez-Mendez J, et al. Effectiveness of misoprostol for office hysteroscopy without anesthesia in infertile patients. *Fertil Steril*. 2011;95:759-761.
105. Esin S, Baser E, Okuyan E, Kucukozkan T. Comparison of sublingual misoprostol with lidocaine spray for pain relief in office hysteroscopy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Minim Invasive Gynecol*. 2013;20:499-504.
106. Fernandez H, Alby JD, Tournoux C, et al. Vaginal misoprostol for cervical ripening before operative hysteroscopy in premenopausal women: a doubleblind,

- placebo controlled trial with three dose regimens. *Hum Reprod.* 2004;19:1618-1621.
107. Valente EP, de Amorim MM, Costa AA, de Miranda DV. Vaginal misoprostol prior to diagnostic hysteroscopy in patients of reproductive age: a randomized clinical trial. *J Minim Invasive Gynecol.* 2008;15:452-458.
108. Dula DJ, Roberts JR, Hedges JR. Nitrous Oxide Analgesia. In: *Clinical Procedures in Emergency Medicine*. 2nd Ed. Philadelphia: Saunders; 1991;508–514.
109. Maze M, Fujinaga M. Pharmacology of nitrous oxide. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2001;15;(3):339-348.
110. Crundwell MC, Cooke PW, Wallace DM. Patients' tolerance of transrectal ultrasound-guided prostatic biopsy: an audit of 104 cases. *BJU Int.* 1999;83:792–795.
111. Irani J, Fournier F, Bon D, et al. Patient tolerance of transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate. *Br J Urol.* 1997;79:608–610.
112. McIntyre IG, Dixon A, Pantelides ML. Entonox analgesia for prostatic biopsy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2003;6:235–238.
113. Manikandan R, Srirangam SJ, Brown SC, et al. Nitrous oxide vs. periprostatic nerve block with 1% lidocaine during transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: a prospective, randomized, controlled trial. *J Urol.* 2003;170:1,881–1,883.
114. Chaussy C, Thuroff S. Pain sensitivity in ESWL patients. Does every stone location need the same analgesia management? *J Urol.* 1996;159(Suppl):541.
115. Calleary JG, Masood J, Van-Mallaets R, Barua JM. Nitrous oxide inhalation to improve patient acceptance and reduce procedure related pain of flexible cystoscopy for men younger than 55 years. *J Urol.* 2007;178:184–188.
116. Mazdak H, Abazari P, Ghassami F, Najafipour S. The analgesic effect of inhalational Entonox for extracorporeal shock wave lithotripsy. *Urol Res.* 2007;35:331–334.

117. Martin JP, Sexton BF, Saunders BP, Atkin WS. Inhaled patient-administered nitrous oxide/oxygen mixture does not impair driving ability when used as analgesia during screening flexible sigmoidoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2000;51:701–703.
118. Trojan J, Saunders BP, Woloshynowych M, et al. Immediate recovery of psychomotor function after patient-administered nitrous oxide/oxygen inhalation for colonoscopy. *Endoscopy.* 1997;29:17–22.
119. Rosen MA. Nitrous oxide for relief in labor pain: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(5):110-26.
120. Gudgin EJ, Besser MW, Craiq JL. Entonox as a sedative for bone marrow aspiration and biopsy. *Int J Lab Hematol* 2008;30(1):65-7.
121. Gerhardt RT, King KM, Wieger RS. Inhaled nitrous oxide versus placebo as an analgesic and anxiolytic adjunct to peripheral intravenous cannulation. *Am J Emerg Med.* 2001;19(6):492-4.
122. Castéra L, Nègre I, Samii K, Buffet C. Patient- administered nitrous oxide/ oxygen inhalation provides safe and effective analgesia for percutaneous liver biopsy: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2001;96(5):1553-7.
123. Paris A, Harvath R, Basset P, Thierry S, Couturier P, Franco A, Bosson JL. Nitrous oxide-oxygen mixture during care of bed sores and painful ulcers in the elderly: a randomized, crossover, open-label pilot study. *J Pain Symptom Manage* 2008;35(2):171-6.
124. Henderson JM, Spence DG, Komocar LM, Bohn GE, Stenstrom RJ. Administration of nitrous oxide to pediatric patients provides analgesia for venous cannulation. *Anesthesiology* 1990;72(2):269-71.

125. Hee HI, Goy RW, Nq AS. Effective reduction of anxiety and pain during venous cannulation in children:a comparison of analgesic efficacy conferred by nitrous oxide, EMLA and combination. *Paediatr Anaesth* 2003;13(3):210-6.
126. Ekbom K, Jakobsson J, Marcus C. Nitrous oxide inhalation is a safe and effective way to facilitate procedures in paediatric outpatient departments. *Arch Dis Child.* 2005;90(10):1073-6.
127. Zier JL, Drake GJ, McCormick PC, Clinch KM, Cornfield DN. Case-series of nurse-administered nitrous oxide for urinary catheterization in children. *Anesth Analg.* 2007;104(4):876-9.
128. Luhmann JD, Schootman M, Luhmann SJ, Kennedy RM. A randomized comparison of nitrous oxide plus hematoma block versus ketamine plus midazolam for emergency department forearm fracture reduction in children. *Pediatrics.* 2006 Oct;118(4):1078-86.
129. Gregory PR, Sullivan JA. Nitrous oxide compared with intravenous regional anesthesia in pediatric forearm fracture manipulation *J Pediatr Orthop.* 1996;16(2):187-91.
130. Babl FE, Oakley E, Puspitadewi A, Sharwood LN. Limited analgesic efficacy of nitrous oxide for painful procedures in children. *Emerg Med J.* 2008;25(11):717-21.
131. Meyer L, Moore J, McMillan L. Outpatient Hysteroscopy in the Management of Abnormal Vaginal Bleeding. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.*1996;3(4, Supplement):S30-1.
132. Zupi E, Luciano AA, Valli E, Marconi D, Maneschi F, Romanini C. The use of topical anesthesia in diagnostic hysteroscopy and endometrial biopsy. *Fertil Steril.* 1995;63(2):414-6.

133. Del Valle C, Solano J, Rodriguez A, Alonso M. Pain management in outpatient hysteroscopy. *Gynecology and Minimally Invasive Therapy*. 2016;5(4):141-147.
134. Wong DL, Baker CM. Pain in children: comparison of assessment scales. *Pediatr Nurs* 1988;14(1):9-17.
135. Young A, Ismail M, Papatsoris AG, Barua JM, Calleary JG, Massod J. Entonox® inhalation to reduce pain in common diagnostic and therapeutic outpatient urological procedures: a review of the evidence. *Ann R Coll Surg Engl*. 2012;94(1):8-11.
136. Klomp T, Van Poppel M, Jones L, Lazet J, Di Nisio M, Lagro- Janssen AL. Inhaled analgesia for pain management in labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12(9):CD009351.

Anexo 1. Artículo "Pain management in outpatient hysteroscopy"

Gynecology and Minimally Invasive Therapy xxx (2016) 1–7



Contents lists available at ScienceDirect

Gynecology and Minimally Invasive Therapy

journal homepage: www.e-gmit.com



Review article

Pain management in outpatient hysteroscopy

Cristina del Valle ^{a,*}, Juan Antonio Solano ^b, Antonio Rodríguez ^c, Mónica Alonso ^b

^a Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital Universitario Ramón y Cajal, University of Alcalá de Henares, Madrid, Spain

^b Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, University of Alcalá de Henares, Alcalá de Henares, Spain

^c Department of Pharmacology, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, University of Alcalá de Henares, Alcalá de Henares, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 30 June 2016

Received in revised form

9 August 2016

Accepted 11 August 2016

Available online xxx

Keywords:

analgesia

hysteroscopy

outpatient

pain

paracervical block

ABSTRACT

We have performed a review of literature to find evidence on the effectiveness of the different methods used to decrease pain perception during office hysteroscopy and identify risk factors of a painful hysteroscopy. Our methods include a review of literature following the Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) Guidelines for Systematic Reviews of Observational Studies; a literature search of MEDLINE, Embase, PubMed, and the Cochrane Library of Systematic Reviews; and reference search in selected papers, looking for meta-analysis and randomized controlled trials that assess pain management in office hysteroscopy and studies that identify risk factors for painful hysteroscopy. Review for appropriateness and allocation according to type of analgesic method was performed, together with evaluation for risk factors and evidence of pain reduction effects of pharmacological and nonpharmacological analgesic methods. Nonpharmacological methods, such as vaginotomy or mini-hysteroscopes, are advisable to avoid producing pain. The only pharmacological method that has demonstrated its effectiveness in several meta-analysis and reviews is paracervical block, reducing pain during and 30 minutes after hysteroscopy. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) seem to be useful in the postoperative period. Evidence is not clear about combination of techniques or misoprostol. Although this review is limited because of heterogeneity of the studies included, it gives a wide overview of the different methods that are available to alleviate pain in office hysteroscopy. Paracervical infiltration is the only anesthetic procedure that has proven effective for pain reduction. Other methods such as using NSAIDs, topical anesthetics, misoprostol, or nitrous oxide have to be better studied to reach conclusions on their effectiveness.

Copyright © 2016, The Asia-Pacific Association for Gynecologic Endoscopy and Minimally Invasive Therapy. Published by Elsevier Taiwan LLC. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

Outpatient hysteroscopy in the office setting is often the preferred procedure for diagnosis of intrauterine pathology and abnormal uterine bleeding, as well as for therapeutic operative treatment and transcervical sterilization. It is desirable to attempt to perform as many procedures as possible with office hysteroscopy, as long as they take place in a safe and effective fashion.

Office hysteroscopy is a diagnostic and operative technique with many advantages compared with operating room-based hysteroscopy: it does not require hospital admission, preoperative tests,

and general or regional anesthesia. Importantly, it has decreased postsurgical recovery period, global cost of the procedure, and rate of complications such as cervical tears, uterine perforation, and those due to distension media. Although it is generally well tolerated, pain, vagal syndrome, hypotension, and uneasiness are common among patients undergoing hysteroscopy.

Although a 'no-touch' approach can be achieved in a large percentage of cases without anesthesia, pain is still the main cause of office hysteroscopy failure.^{1–3} Factors related to pain experience during hysteroscopy are still not well-known. In addition, there is controversy about anesthesia and analgesia for outpatient hysteroscopy, as there is not enough high-quality evidence.

According to Nagele et al.,¹ 84% of failed hysteroscopies are due to excessive discomfort. De Iaco et al.² state that 34.8% of patients who undergo anesthesia-free diagnostic hysteroscopy report severe pain. Carvalho et al.³ report moderate to severe pain [measured

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest relevant to this article.

* Corresponding author. c/Monasterio de Caaveiro 13, 28049 Madrid, Spain.

E-mail address: Cristinadelvallealrundo@hotmail.com (C. del Valle).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gmit.2016.08.001>

2213–3070/Copyright © 2016, The Asia-Pacific Association for Gynecologic Endoscopy and Minimally Invasive Therapy. Published by Elsevier Taiwan LLC. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Please cite this article in press as: del Valle C, et al., Pain management in outpatient hysteroscopy. Gynecology and Minimally Invasive Therapy (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.gmit.2016.08.001>

by Visual Analog Scale (VAS) score of 5 or more immediately after examination] in 68.4% of patients.

An adequate knowledge of anatomy is essential to understand the physiology of pain in hysteroscopy. Anatomical structures of the female pelvis are innervated by two pathways. The fundus of the uterus is innervated by sympathetic fibers from T10 to L2 via the inferior hypogastric plexus, which enters the uterus by the uterosacral ligaments and by the infundibulopelvic ligament, forming the ovarian plexuses.⁴ The upper vagina, cervix, and lower uterine segment are innervated by parasympathetic fibers from S2 to S4, which form the Frankenhauser or uterovaginal plexus, which enters the uterus following the cardinal ligaments.^{4,5} Myometrium and endometrium are innervated by a plexus at the myometrial–endometrial interface. Only the basal third of the endometrium is innervated.⁶ Myometrial innervation can vary with disease processes such as endometriosis or adenomyosis.⁷

Considering hysteroscopic techniques, pain is mainly produced when speculum or tenaculum are placed, with cervical dilation, passage of the hysteroscope through the cervical canal, and distension of the uterus with fluid. Operative procedures that damage the endometrial walls, such as endometrial biopsy, polypectomy or myomectomy, ablation or tubal sterilization, are also painful.^{3,8,9}

Munro and Brooks⁵ suggest that due to this complex innervation, successful anesthesia requires simultaneous targeting of more than one site, including paracervical and intracervical anesthesia and topical agents in the cervical canal and endometrial cavity.

To avoid pain, the less possible harm has to be done during hysteroscopy. This includes performing a 'no-touch' approach (direct entry with vaginoscopy and hydrodistension of the cervix for dilation, while avoiding the use of speculum and tenaculum) and the use of small caliber instruments. Moreover, normal saline has been shown to be more comfortable and safer than carbon dioxide and glycine as distension medium.¹⁰ Although it is thought that warming the distension fluid to physiological temperature (37.5°C) decreases perceived pain, it has not been proven.¹¹ Sagiv et al performed a randomized controlled study of 126 patients comparing vaginoscopy without anesthesia to hysteroscopy with speculum and tenaculum placement and paracervical block. The mean VAS scores were 3.8 and 5.3 in the vaginoscopic and traditional groups, respectively.¹²

In addition, a smaller outer diameter of the hysteroscope decreases pain perceived by the patients. Technological improvements have enabled minimization of the caliber of hysteroscopes (minihysteroscopes ≤ 3.5 mm) and instruments. Reduction in outer diameter by 1 mm or 2 mm as well as reduction in total hysteroscope size reduces the section of area of the instrument by 50–75%. The passage of the minihysteroscope through the cervical canal is consequently smoother, causing less pain. Flexible hysteroscopes have also been developed, making it easier to follow the canal pathway.¹³

However, this 'no-touch' technique is not always feasible, and even when it is possible, it is still sometimes painful. For this reason, identification of risk factors for a painful procedure has to be done.

The objective of this review of literature is to identify the factors that influence pain perceived by patients undergoing hysteroscopy and study the different anesthetic and analgesic methods that are used in office hysteroscopy to get the clearer possible view of the ideal method for pain control according to the available evidence.

Materials and methods

A comprehensive literature search has been conducted by a team of medical investigators (including gynecologists, a

pharmacologist, and epidemiologist) to identify studies published in English that evaluate pain during outpatient hysteroscopy and analgesic and anesthetic methods for pain management in outpatient hysteroscopy. The study population includes women undergoing office hysteroscopy. Searched databases include MEDLINE, Embase, PubMed, and the Cochrane Library of Systematic Reviews. We used a combination of the following keywords: "hysteroscopy", "office hysteroscopy", "pain", "VAS", "anesthetics", "vaginocopy", "analgesics", "NSAIDs", "local anesthesia", and "paracervical block". We searched for meta-analysis and randomized controlled studies mainly from 2000 to 2015, but other types of relevant studies and reviews have also been included, when no or only a few randomized trials were found. Reference sections of the selected papers were also searched for relevant studies to ensure a wide high-quality review.

Of the 49 initially selected papers, 16 were excluded after reading the abstract and methods because pain outcomes were not reported or operating-room procedures were included. No unpublished studies were included. No authors were contacted during the selection.

Database search and careful selection threw three meta-analyses, six reviews, 17 randomized clinical trials, one controlled trial without randomization, two cohort studies, and four observational studies from 2000 to 2015 that were suitable for this review. Some of the papers that were included are not specific to office hysteroscopic procedures,^{3,14} but have been selected because they provide useful information. All the papers assess pain management during office hysteroscopy; however, there is heterogeneity regarding their approach on this subject. Possible confounding factors are the fact that the included studies have different designs, making it difficult to compare and contrast them, and that they include different analgesic methods, and comparisons with placebo, control group, or other methods, thus making analysis even more difficult. Stratification or regression on possible predictors of study results, as well as sensitivity testing could therefore not be performed (Tables 1 and 2). Quality assessment of the trials that have been reviewed is presented in Table 3.

Results and Discussion

Several studies have been performed to establish risk and protective factors for suffering pain during hysteroscopy. de Freitas Fonseca et al.¹⁵ observed 558 patients who underwent outpatient hysteroscopy without anesthesia with vaginoscopic approach, looking for predictors of unacceptable pain. Carta et al.¹⁶ did the same with 284 women attending their clinic. Factors most associated with pain are severe dysmenorrhea and dyspareunia,¹⁵ menopause, nulliparity, and chronic pelvic pain.^{3,16}

Anxiety, although it is difficult to assess, also has a role in pain perception.^{16,17} Methods for controlling anxiety have been proposed to reduce pain perception. Reducing waiting time has a statistically significant positive correlation, even if weak, with pain perception during hysteroscopy ($r = 0.45$; $p < 0.01$). However, anxiety *per se*, measured by values of anxiety state (State-Trait Anxiety Inventory scales), was not significantly correlated with pain.¹⁶ A randomized trial using music to reduce anxiety during hysteroscopy has proven that it decreases anxiety and pain perceived during the procedure [VAS score 4.83 (no music group) vs. 2.95 (music group); $p < 0.001$]. It also reduces systolic blood pressure and heart rate and, according to Angioli et al.,¹⁷ distracts the patient from anxiety—provoking thoughts and makes them focus in more pleasant stimuli.

Procedure-related risk factors for pain during hysteroscopy are the use of 5 mm or wider hysteroscopes, speculum, tenaculum, cervical dilators, carbon dioxide for uterine distension, resection of

Please cite this article in press as: del Valle C, et al., Pain management in outpatient hysteroscopy, Gynecology and Minimally Invasive Therapy (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.gmit.2016.08.001>

Table 1
Characteristics of studies identifying risk factors for a painful hysteroscopy.

Study	Type of study	Participants	Intervention	Comparison	Outcome measure	Data reported
De Freitas et al. ¹⁵	Prospective observational study	Women undergoing office hysteroscopy with no analgesia or sedation	Hysteroscopy with 3.5-mm outer diameter sheath and vaginoscopy approach	No analgesia for all patients	Verbal Rating Scale (VRS): 0–10, 0 min and 15 min after the procedure, dichotomized to acceptable (VRS < 7) or unacceptable pain (VRS > 7)	Percentage
Ciccinelli ¹³	Review	Women undergoing diagnostic and operative hysteroscopy	Review of observational and randomized controlled studies	Pain with traditional hysteroscopy, vaginoscopy, and paracervical block	Visual Analog Scale (VAS)	Mean (SD) or median (range)
Carta et al. ¹⁶	Prospective observational study	Women undergoing hysteroscopy	Diagnostic hysteroscopy with endometrial biopsy	Pain and anxiety rates before and after the procedure	State-Trait Anxiety Inventory and VAS	Odds ratio
Carvalho et al. ³	Cohort	Patients undergoing diagnostic hysteroscopy	Anesthesia-free diagnostic hysteroscopy	Pain at the end of the procedure and at 15 min, 30 min, and 60 min after.	VAS	Median

SD = standard deviation.

polyps larger than 2.2 cm, and long procedures (>15 minutes).^{13,15} Carvalho et al.³ report 30% more risk of pain when procedures exceed 3 minutes.

Protective factors against unacceptable pain are a higher degree of hysteroscopist experience (reducing the risk by half), and a 'no-touch' approach.^{13,16}

Patients with high risk factors of suffering a painful procedure may be candidates for anesthesia. Although many studies have been performed about anesthesia in hysteroscopy, there is no ideal anesthetic and, conversely, sometimes anesthesia delivery can be more painful than not receiving any anesthesia, as occasionally occurs with intracervical, paracervical, and topical cervical anesthesia.^{18,19}

Anesthetic and analgesic methods reported in literature for outpatient hysteroscopy include oral and intravenous analgesia; nonopioid analgesics such as nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) or paracetamol; opioid analgesics; intrauterine, paracervical, transcervical, or uterosacral local anesthetics; and spray, gel, and cream topical anesthetics.²⁰

NSAIDs are systemic analgesics that decrease uterine activity and pain by inhibiting cyclooxygenase and reducing circulating prostaglandins. They are effective in decreasing pain in some gynecologic procedures, especially in the postsurgical period. They include naproxen, diclofenac, ibuprofen, and ketorolac.⁹ However, studies throw controversial results regarding the use of NSAIDs in hysteroscopic procedures. Tam and Yuen²¹ found no beneficial effects from oral diclofenac given 1–2 hours before the procedure during and after conventional hysteroscopy. Hassa et al.²² were also unable to demonstrate a benefit in pain reduction with the use of 100-mg rectal diclofenac 60 minutes before outpatient hysteroscopy in a randomized controlled trial in nulliparous infertile women. Ketoprofen has also failed to decrease intraoperative pain, but seemed effective for postoperative pain after hysteroscopy.²³ Ketoprofen VAS scores during and immediately after hysteroscopy were higher than misoprostol VAS scores in a randomized controlled trial.²⁴

Acetaminophen also inhibits cyclooxygenase, acting in the central nervous system instead of the periphery. It is a good option in cases of allergy or intolerance to NSAIDs.⁹ Mefenamic acid, a prostaglandin synthesis inhibitor, also reduces circulating prostaglandins.¹ Controversially, a randomized placebo controlled trial concluded that mefenamic acid (500 mg) given 1 hour before

outpatient hysteroscopy is not superior to placebo in reducing discomfort during the procedure but significantly reduced postoperative pain (30 minutes and 60 minutes after the procedure).¹

A Cochrane Review meta-analysis, *Pain relief for outpatient hysteroscopy*, did not demonstrate any significant reduction with NSAIDs or opioid analgesics during or after the procedure.²⁰ Nevertheless, the Royal College of Obstetricians and Gynecologists Green-top Guideline Number 59 advises women without contraindications to take a standard dosage of NSAIDs 1 hour before hysteroscopy to reduce pain in the immediate postoperative period.²⁵

Opioids have also been used for pain treatment in hysteroscopy. They produce analgesic effects through interaction with endogenous opioid mu receptors. They provide analgesic effects and cause euphoria. The most frequently used opioid for gynecologic procedures is fentanyl, which causes moderate sedation with a rapid onset and brief duration. It can be reversed by naloxone.⁹ The only randomized study on opioid analgesics that we found in our literature search was performed by Lin et al.²⁶ They stated that sublingual buprenorphine is not only unhelpful in relieving pain associated with hysteroscopy, but is also associated with significant adverse reactions. It reported 38.8% of adverse reactions, including 5% drowsiness, 2.5% nausea or vomiting, and 31.3% of both. The high incidence of these adverse effects limits the use of opioids in the outpatient setting.²⁰

To reduce intraoperative pain, other analgesic or anesthetic methods may be considered, such as local anesthesia. According to the aforementioned Cochrane Review, only local anesthetics provide a significant reduction in the mean pain scores during and 30 minutes after the procedure.²⁰ They include paracervical, intracervical, transcervical, or uterosacral block and topical application in spray, cream, or gel form. The British Medical Journal meta-analysis by Cooper et al.¹⁸ found that intracervical and paracervical injections of local anesthetic significantly reduced pain in women undergoing outpatient hysteroscopy, whereas transcervical and topical application did not. Paracervical injection was significantly superior to the other anesthetic methods. They also concluded that local anesthetics did not have a significant effect on the incidence of vasovagal episodes. Munro and Brooks' review of local anesthesia for office hysteroscopy also supports that a consistent positive anesthetic effect is only demonstrated with paracervical anesthesia. Five of the six randomized clinical trials

Please cite this article in press as: del Valle C, et al., Pain management in outpatient hysteroscopy, Gynecology and Minimally Invasive Therapy (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.gmit.2016.08.001>

Table 2
Characteristics of studies that assess pain reduction using pharmacological/nonpharmacological methods.

Study	Type of study	Participants	Intervention	Comparison	Outcome measure	Data reported
Ahmad et al. ²⁰	Cochrane systematic review and meta-analysis	Randomized controlled trials (RCTs) investigating pharmacological interventions for pain relief during hysteroscopy	Systematic review and meta-analysis	1. Analgesics versus placebo/no treatment. 2. Analgesics versus other analgesics	Reduction in the mean pain score	Standardized mean difference (SMD)
Tangsiwatthana et al. ¹⁴	Systematic review	RCTs involving women who underwent cervical dilation and uterine intervention	Systematic review	Paracervical versus placebo for cervical dilation and uterine intervention	Reduction in the mean pain score	SMD
Kaneshiro et al. ²²	Systematic review	RCTs evaluating pain management at the time of sterilization by hysteroscopy	Systematic review	1. Paracervical block with lidocaine versus normal saline 2. Intravenous conscious sedation versus oral analgesia Different types of local anesthetics	Visual Analog Scale (VAS)	Mean (SD)
Cooper et al. ¹⁶	Systematic review and meta-analysis	Women undergoing diagnostic or operative hysteroscopy as outpatients	Systematic review and meta-analysis	Intracervical/paracervical/topical intracavitary/topical cervical/combined local anesthesia versus placebo/no treatment	VAS Incidence of vasovagal episodes	SMD Percentage
Munro and Brooks ⁵	Review	Published RCT comparing local anesthesia with placebo or no treatment for the performance of office hysteroscopy	Review	Local cervical versus combined cervical and intrauterine anesthesia	Reduction in pain	SMD
Kabli and Tulandi ¹²	Randomized trial	Women undergoing outpatient hysteroscopy	Hysteroscopy under local anesthesia with 2 mL of 1% lidocaine or local and intrauterine anesthesia with 18 mL of lidocaine in 250 mL of saline as distension medium	Local cervical versus combined cervical and intrauterine anesthesia	VAS during the procedure and at 10 min, 30 min, and 60 min after the procedure	Median (SD)
Al-Sunaidi and Tulandi ³⁰	Randomized trial	Women undergoing outpatient hysteroscopy for evaluation of the uterine cavity	Local anesthesia with 0.2 mL of 0.5% bupivacaine hydrochloride. Paracervical anesthesia with 4 mL of 0.5% bupivacaine hydrochloride at 3 o'clock and 9 o'clock positions of the fornix	Local intracervical versus combined local and paracervical anesthesia	VAS during the procedure and at 10 min, 30 min, and 60 min after	Mean (SD)
Chudnoff et al. ²⁶	Randomized controlled trial	Women undergoing hysteroscopic sterilization	Paracervical anesthesia with 11 mL of 1% lidocaine. Paracervical injection of 11 mL normal saline	Paracervical block versus placebo	VAS at injection, tenaculum placement, introduction of hysteroscope through external and internal os, and placement of tubal devices	Mean (SD)
Lukes et al. ²⁹	Randomized trial	Women undergoing hysteroscopic removal of uterine polyps and myomas using MyoSure device	Paracervical—intracervical injection or only intracervical block of 1:1 mixture of 1% lidocaine and 0.25% bupivacaine	Paracervical—intracervical block versus intracervical block.	Wong–Baker Faces Rating Scale 0–10	Mean (SD)
Issat et al. ²⁴	Randomized controlled trial	Women undergoing outpatient hysteroscopy	400 µg vaginal misoprostol/50 mg/mL (intravenously) ketoprofen in 100 mL of 5% i.v. glucose/100 mL of 5% i.v. glucose/vaginal placebo tablets	Group 1: vaginal misoprostol and 100 mL of 5% i.v. glucose. Group 2: i.v. ketoprofen and placebo vaginal tablets. Group 3: 100 mL of 5% i.v. glucose and placebo tablets	VAS before, during, and at 5 min and 15 min after the procedure	Median (range)
Esin et al. ³⁶	Randomized controlled trial	Premenopausal women undergoing office hysteroscopy	200 µg sublingual misoprostol 2 h before hysteroscopy or xylocaine pump spray 10% during the procedure	Group 1: sublingual misoprostol and placebo spray Group 2: lidocaine pump spray and placebo tablets	VAS during and 10 min after the procedure	Mean (SD)
Hassa et al. ²²	Randomized controlled trial	Primarily infertile women who underwent outpatient	200-µg vaginal misoprostol 6 h before hysteroscopy or 100 mg	Group 1: 200-µg vaginal misoprostol and placebo tablets rectally.	VAS during hysteroscopy	Median (range)

Please cite this article in press as: del Valle C, et al., Pain management in outpatient hysteroscopy, Gynecology and Minimally Invasive Therapy (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.gmit.2016.08.001>

SD = standard deviation.

Another issue is the low knowledge about local anesthetics toxicity and management of their complications. According to Allen,² the most common local anesthetics used in the office are lidocaine or bupivacaine, associated with fewer allergic reactions and lower cost. Lidocaine has a rapid onset of action with intermediate duration. Toxicity is intermediate with an estimated adult toxic dose of 4 mg/kg (higher when used with epinephrine). It provides good topical anesthesia at 1–4% concentration, but results in a high level of vascular absorbance. Mepivacaine has a rapid onset, intermediate duration, and intermediate toxicity. Infiltration at 1% concentration provides 1.5–3 hours of anesthesia. Bupivacaine has a slow onset, long duration, and high toxicity potential (toxic dose: 2.5–3 mg/kg), providing 2–4 hours

Table 3
Methodological quality assessment (Jadad scoring system) of trials included in the review that assess pain reduction with pharmacological/nonpharmacological methods.

Study	Randomized	±1 ^a	Double blind	±1 ^a	Withdrawals and dropouts	Total	Quality (>3 high)
Al-Sunaidi and Tulandi ⁴⁰	1	1	0	0	1	3	Low
Costello et al. ³³	1	1	1	1	1	5	High
Kabli and Tulandi ⁴²	1	1	0	0	1	3	Low
Lau et al. ³¹	1	1	1	1	1	5	High
Sagiv et al. ¹²	1	1	0	0	1	3	Low
Shankar et al. ¹⁰	1	1	0	0	1	3	Low
Chudnoff et al. ²⁸	1	1	1	1	0	4	High
Lukes et al. ²⁹	1	1	0	0	1	3	Low
Issat et al. ²⁴	1	1	1	1	0	4	High
Esin et al. ³⁶	1	1	1	1	1	5	High
Hassa et al. ²²	1	1	1	1	1	5	High
Nagele et al. ¹	1	1	1	1	0	4	High
Lin et al. ²⁶	1	–1	0	0	0	0	Low
Angioli et al. ¹⁷	1	1	0	0	0	2	Low

^a Description of randomization and blinding: If methods are described and are adequate, an extra point is added; if not, it is deducted.

of anesthesia at 0.25%. Toxicity includes numbness, vasodilation, methemoglobinemia and cyanosis, visual disturbances, confusion, seizures, and ventricular tachycardia or fibrillation.³⁴ Techniques to lower the risk of toxicity include adding vasopressin or epinephrine to reduce systematic absorption and aspirating before injecting to avoid intravascular instillation.⁹

Besides anesthetics or NSAIDs, some studies have assessed the use of misoprostol, a prostaglandin E1 analog used for cervical ripening, in office hysteroscopy. It may facilitate the hysteroscopic procedure and lower the risk of cervical laceration because it dilates and softens the cervix. It may be self-administered by the patient (rectal or sublingually) and has no effect on the no-touch technique of outpatient hysteroscopy.²² Nevertheless, there is no consensus in literature on the effect of misoprostol in hysteroscopy. Vaginal misoprostol (400 µg) administered rectally the day before hysteroscopy in Sordía-Hernández et al's study³⁵ provided a considerable decrease of pain and time of the procedure. However, this was an unblinded study with a high risk of observational bias. A randomized trial comparing sublingual misoprostol with lidocaine spray reported significantly lower VAS scores with misoprostol.³⁶ Conversely, this was not confirmed in three randomized clinical trials, in which there was an increase in preoperative pain and vaginal bleeding.^{22,37,38} Misoprostol was not assessed in the Cochrane Reviews and meta-analysis of pain management in outpatient hysteroscopy, pain management for tubal sterilization by hysteroscopy, anesthesia for cervical dilation and uterine intervention, and the British Medical Journal meta-analysis of pain control in outpatient hysteroscopy.^{2,18,20,27} No reviews on misoprostol for office hysteroscopy were found. There is a lack of consensus evidence and that more studies are needed to encourage the use of misoprostol in hysteroscopy.

Only one published study was found about the use of inhalatory analgesia with nitrous oxide in hysteroscopic polypectomy, which was performed by our group. To date, no other studies about analgesia with nitrous oxide in hysteroscopy have been published in scientific literature, although it has been widely used for other painful procedures, such as prostate, liver, or bone marrow biopsy.³⁹ Nitrous oxide is an inhalatory gas that provides short-action analgesia without respiratory depression. VAS scores for outpatient hysteroscopic polypectomy in our pilot study were 5.49, 4.22, and 3.55 for the control group, paracervical infiltration, and nitrous oxide, respectively ($p < 0.05$).³⁹ Although this pilot study has many limitations, we are actually performing a wide randomized controlled clinical trial comparing nitrous oxide with paracervical block and a control group. Conclusions cannot be drawn until the global trial is finished and results are analyzed.

Conclusion

Individual studies examining the effect of anesthetics and analgesics for pain control in outpatient hysteroscopy provide controversial results. The lack of uniformity in the published papers makes it difficult to draw conclusions. Although ambitious, this review's aim is probably too wide, attempting to assess the subject of analgesia for hysteroscopy, which presents many alternatives and no clear conclusions. A more focused objective would make research and drawing conclusions easier. Potential biases of this review include language restriction to only English papers and publication bias, as only published papers were included, as well as operator bias and departmental policy bias. Heterogeneity is also present, due to the variety of studies included, which was necessary to not incur in a too strict selection that could limit our search. Observational studies were not included in this analysis, due to their low quality. However, the aim of this paper is to give a wide view of the available methods of analgesia for office hysteroscopy according to literature and the factors that influence it, so that we can take them into account to reduce pain when performing hysteroscopy.

Future research should be directed to identifying the best analgesic method for office hysteroscopy, to avoid heterogeneity and the use of ineffective methods that can even cause morbidity, and to unification of doses and techniques that could generate international guidelines for this procedure that has no standards for pain control.

The main conclusion of this revision is that, at present, injectable local anesthetics, particularly paracervical infiltration, are the methods that seem more effective, according to the revised literature.^{8,18,25,27,28} Other local anesthetics via topical or intrauterine route seem to be ineffective.^{9,25,31} An adequate selection of local anesthetic is important to control pain during the procedure and avoid toxicity.⁹

NSAIDs seem useful to alleviate pain in the postoperative period.²¹ No clear evidence has been found to encourage the use of misoprostol in office hysteroscopy.^{37,38} Inhalatory analgesia with nitrous oxide offers promising results, but more studies have to be performed to prove its effectiveness.³⁹

Nonpharmacological methods could also be useful in reducing hysteroscopy-related pain, such as a 'no-touch' approach with vaginoscopy and minihysteroscopes, reducing waiting time before hysteroscopy, and the use of music during the procedure to reduce anxiety.^{18,17} Risk and protective factors of suffering pain during outpatient hysteroscopy are important for identifying patients who are susceptible to receiving anesthesia. Risk factors include

Please cite this article in press as: del Valle C, et al., Pain management in outpatient hysteroscopy, Gynecology and Minimally Invasive Therapy (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.gmit.2016.08.001>

menopause, nulliparity, dysmenorrhea, and a longer time of procedure.^{13,15,16} Experience of the hysteroscopist is a significant protective factor against pain perception during hysteroscopy.^{13,16}

A correct selection of the patient and the analgesic method is the key to painless outpatient hysteroscopy.

References

- Nagele F, Lockwood G, Magos AL. Randomised placebo controlled trial of mefenamic acid for premedication at outpatient hysteroscopy: a pilot study. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997;104:842–844.
- De Iaco P, Marabini A, Stefanetti M, Del Vecchio C, Bovicelli L. Acceptability and pain of outpatient hysteroscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2000;7:71–75.
- de Carvalho Schettini JA, Ramos de Amorim MM, Ribeiro Costa AA, Albuquerque Neto LC. Pain evaluation in outpatients undergoing diagnostic anesthesia-free hysteroscopy in a teaching hospital: a cohort study. *J Minim Invasive Gynecol*. 2007;14:729–735.
- Nichols MD, Halvorson-Boyd G, Goldstein R, et al. Pain management. In: Paul M, Lichtenberg ES, Borgatta L, et al., eds. *Management of Unintended and Abnormal Pregnancy*. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2009:90–110.
- Munro MG, Brooks PG. Use of local anesthesia for office diagnostic and operative hysteroscopy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2010;17:709–718.
- Krantz KE. Innervation of the human uterus. *Ann N Y Acad Sci*. 1959;75:770–784.
- Tokushige N, Markham R, Russell P, Fraser IS. High density of small nerve fibres in the functional layer of the endometrium in women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2006;21:782–787.
- Quinn MJ, Kirk N. Differences in uterine innervation at hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187:1515–1519.
- Allen RH, Micks E, Edelman A. Pain relief for obstetric and gynecologic ambulatory procedures. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2013;40:625–645.
- Shankar M, Davidson A, Taub N, Habiba M. Randomised comparison of distension media for outpatient hysteroscopy. *BJOG*. 2004;111:57–62.
- Evangelista A, Oliveira MA, Crispi CP, Lambiet MF, Raymundo TS, Santos LC. Diagnostic hysteroscopy using liquid distension medium: comparison of pain with warmed saline solution vs room-temperature saline solution. *J Minim Invasive Gynecol*. 2011;18:104–107.
- Sagiv R, Sadan O, Boaz M, Dishi M, Schechter E, Golan A. A new approach to office hysteroscopy compared with traditional hysteroscopy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2006;108:387–392.
- Ciccinelli E. Hysteroscopy without anesthesia: review of recent literature. *J Minim Invasive Gynecol*. 2010;17:703–708.
- Tangirirathana T, Sangkomkarn U, Lumbiganon P, Laopaiboon M. Paracervical local anesthesia for cervical dilation and uterine intervention. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;9:CD005056.
- de Freitas Fonseca M, Sessa FV, Resende Jr JA, Guerra CG, Andrade Jr CM, Crispi CP. Identifying predictors of unacceptable pain at office hysteroscopy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014;21:586–591.
- Carta G, Palermo P, Marinangeli F, et al. Waiting time and pain during office hysteroscopy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2012;19:360–364.
- Angioli R, De Cicco Nardonne C, Plotti F, et al. Use of music to reduce anxiety during office hysteroscopy: prospective randomized trial. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014;21:454–459.
- Cooper NA, Khan KS, Clark TJ. Local anaesthesia for pain control during outpatient hysteroscopy: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;340:c1130.
- Keyhan S, Munro MG. Office diagnostic and operative hysteroscopy using local anesthesia only: an analysis of patient reported pain and other procedural outcomes. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014;21:791–798.
- Ahmad G, O'Flynn H, Attarhashi S, Duffy JM, Watson A. Pain relief for outpatient hysteroscopy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;11:CD007710.
- Tam WH, Yuen PM. Use of diclofenac as an analgesic in outpatient hysteroscopy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril*. 2001;75:1070–1072.
- Hassa H, Aydın Y, Oge T, Cicek K. Effectiveness of vaginal misoprostol and rectal nonsteroidal anti-inflammatory drug in vaginocopy diagnostic outpatient hysteroscopy in primarily infertile women: double-blind, randomized, controlled trial. *J Minim Invasive Gynecol*. 2013;20:880–885.
- Mercorio F, De Simone R, Landi P, Sarchianaki A, Tessitore G, Nappi C. Oral dexketoprofen for pain treatment during diagnostic hysteroscopy in postmenopausal women. *Maturitas*. 2002;43:277–281.
- Issat T, Beta J, Nowicka MA, Maciejewski T, Jakimiuk AJ. A randomized, single blind, placebo-controlled trial for the pain reduction during the outpatient hysteroscopy after ketoprofen or intravaginal misoprostol. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014;21:921–927.
- Royal College of Obstetricians and Gynecologists. *RCOG Green-top Guideline No. 59. Best Practice in Outpatient Hysteroscopy*. London, UK: Royal College of Obstetricians and Gynecologists; 2011.
- Lin YH, Huang JL, Huang LW, Chen HJ. Use of sublingual buprenorphine for pain relief in office hysteroscopy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2005;12:347–350.
- Kaneshiro B, Grimes DA, Lopez LM. Pain management for tubal sterilization by hysteroscopy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012:CD009251.
- Chudnoff S, Einstein M, Levie M. Paracervical block efficacy in office hysteroscopic sterilization: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2010;115:26–34.
- Lukes AS, Roy KH, Presthus JB, Diamond MP, Berman JM, Konsker KA. Randomized comparative trial of cervical block protocols for pain management during hysteroscopic removal of polyps and myomas. *Int J Womens Health*. 2015;7:833–839.
- Al-Sunaidi M, Tulandi T. A randomized trial comparing local intracervical and combined local and paracervical anesthesia in outpatient hysteroscopy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2007;14:153–155.
- Lau WC, Tam WH, Lo WK, Yuen PM. A randomized double-blind placebo-controlled trial of transcervical intrauterine local anaesthesia in outpatient hysteroscopy. *BJOG*. 2000;107:610–613.
- Kabli N, Tulandi T. A randomized trial of outpatient hysteroscopy with and without intrauterine anesthesia. *J Minim Invasive Gynecol*. 2008;15:308–310.
- Costello MF, Steigard S, Collet A. A prospective, randomised, single-blinded, controlled trial comparing two topical anaesthetic modalities for the application of a tenaculum to the cervix. *J Obstet Gynaecol*. 2005;25:781–785.
- Tetzlaff JE. The pharmacology of local anesthetics. *Anesthesiol Clin North America*. 2000;18:217–233.
- Sordia-Hernandez LH, Rosales-Trisán E, Vazquez-Mendez J, et al. Effectiveness of misoprostol for office hysteroscopy without anesthesia in infertile patients. *Fertil Steril*. 2011;95:759–761.
- Esin S, Baser E, Okuyan E, Kucukozkan T. Comparison of sublingual misoprostol with lidocaine spray for pain relief in office hysteroscopy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Minim Invasive Gynecol*. 2013;20:499–504.
- Fernandez H, Alby JD, Tournoux C, et al. Vaginal misoprostol for cervical ripening before operative hysteroscopy in premenopausal women: a double-blind, placebo controlled trial with three dose regimens. *Hum Reprod*. 2004;19:1618–1621.
- Valente EP, de Amorim MM, Costa AA, de Miranda DV. Vaginal misoprostol prior to diagnostic hysteroscopy in patients of reproductive age: a randomized clinical trial. *J Minim Invasive Gynecol*. 2008;15:452–458.
- Del Valle Rubido C, Solano Calvo JA, Rodríguez Miguel A, Delgado Espeja JJ, González Hinojosa J, Zapico Goni A. Inhalation analgesia with nitrous oxide versus other analgesic techniques in hysteroscopic polypectomy: a pilot study. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015;22:595–600.

Please cite this article in press as: del Valle C, et al., Pain management in outpatient hysteroscopy. *Gynecology and Minimally Invasive Therapy* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.gmit.2016.08.001>

Anexo 2. Artículo “Inhalatory Analgesia with Nitrous Oxide vs. Other Analgesic Techniques in Hysteroscopic Polypectomy: Pilot Study”

Accepted Manuscript

Inhalatory Analgesia with Nitrous Oxide vs. Other Analgesic Techniques in Hysteroscopic Polypectomy: Pilot Study

Cristina del Valle Rubido, M.D., Juan Antonio Solano Calvo, M.D., Ph.D., Antonio Rodríguez Miguel, M.D., Juan José Delgado Espeja, M.D., Jerónimo González Hinojosa, M.D., Álvaro Zapico Goñi, M.D., Ph.D.

PII: S1553-4650(15)00010-2

DOI: 10.1016/j.jmig.2015.01.005

Reference: JMIG 2465

To appear in: *The Journal of Minimally Invasive Gynecology*

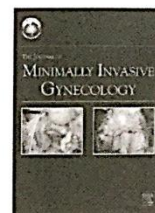
Received Date: 13 October 2014

Revised Date: 5 January 2015

Accepted Date: 8 January 2015

Please cite this article as: del Valle Rubido C, Solano Calvo JA, Miguel AR, Delgado Espeja JJ, González Hinojosa J, Zapico Goñi Á, Inhalatory Analgesia with Nitrous Oxide vs. Other Analgesic Techniques in Hysteroscopic Polypectomy: Pilot Study, *The Journal of Minimally Invasive Gynecology* (2015), doi: 10.1016/j.jmig.2015.01.005.

This is a PDF file of an unedited manuscript that has been accepted for publication. As a service to our customers we are providing this early version of the manuscript. The manuscript will undergo copyediting, typesetting, and review of the resulting proof before it is published in its final form. Please note that during the production process errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.



INHALATORY ANALGESIA WITH NITROUS OXIDE vs. OTHER ANALGESIC TECHNIQUES IN
HYSTEROSCOPIC POLYPECTOMY: PILOT STUDY.

Cristina del Valle Rubido, M.D., Juan Antonio Solano Calvo M.D., Ph.D., Antonio Rodríguez Miguel M.D., Juan José Delgado Espeja, M.D., Jerónimo González Hinojosa, M.D., Álvaro Zapico Goñi, M.D., Ph.D.

Department of Obstetrics and Gynecology (Drs. Del Valle, Solano, Delgado, González and Zapico), Department of Pharmacology (Dr. Rodríguez), Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Madrid, Spain.

Corresponding author contact information:

Cristina del Valle Rubido MD.

c/ Monasterio de Caaveiro 13

28049 Madrid. Spain

Email: cristinadelvalleRubido@gmail.com

Phone: +34 639 048 974

Fax: +34 914 271 043

Key words: pain, hysteroscopy, polypectomy, endometrial polyp, analgesia, nitrous oxide.

Abstract:

STUDY OBJECTIVE: To demonstrate the decrease in pain and better tolerance to inhalatory analgesia with 50% equimolar mixture of nitrogen protoxide and oxygen in hysteroscopic polypectomy, comparing it to paracervical anesthesia and control group.

DESIGN: 106 patients scheduled for office hysteroscopy and polypectomy were divided into three groups of treatment – Control Group, Nitrous Oxide and Paracervical Infiltration). Assignment to each group was sequential.

DESIGN CLASSIFICATION: II-1 (Evidence obtained from a well-designed controlled trial without randomization).

SETTING: The study took place in a hysteroscopy outpatients clinic, under the supervision of a gynecologist and two nurses, trained to cooperate in the trial.

PATIENTS: 106 women from Area III of Madrid Community, Spain, that had been diagnosed of endometrial polyp at gynecology office and were scheduled for office hysteroscopy and polypectomy, agreed to participate in the study.

INTERVENTIONS: Patients in group 1 (Control Group) received no treatment. Group 2 received inhaled Nitrous Oxide and Group 3 paracervical infiltration with 1% Lidocaine.

MEASUREMENTS AND MAIN RESULTS: Pain was assessed by Visual Analogical Scale (0 to 10). Pain perceived by patients was lower in the Nitrous Oxide group (mean: 3.55 ± 0.60 , median:3) vs. Control Group (mean: 5.49 ± 1.88 , median:6 – $p < .05$ -) and Paracervical Infiltration (mean: 4.22 ± 1.73 , median:5). Tolerance to pain, assessed by the medical staff in qualitative variables was bad for Control Group, very good for Nitrous Oxide and good for Paracervical Infiltration ($p < .05$). Nitrous Oxide in 82% cases had no complications, while >50% were produced with Paracervical Infiltration. No severe complications took place.

CONCLUSIONS: Nitrous Oxide is a safe and effective analgesic technique for polypectomy in hysteroscopy office, compared to Paracervical Infiltration and a Control Group.

Text

Materials and Methods:

The aim of our study is to demonstrate that pain perceived by the patients undergoing polypectomy by hysteroscopy decreases significantly with the administration of equimolar mixture of nitrous oxide and oxygen (Nitrous Oxide). This has been assessed by comparing Nitrous Oxide to the standard technique – paracervical analgesia with 1% Lidocaine- and a control group – without treatment.

This is a study of 106 patients of Area III of Madrid Community, Spain, diagnosed of endometrial polyps in gynecology office from January to October 2013. All of them were scheduled for office hysteroscopy and polypectomy.

The participants were divided in 3 groups:

- Group 1: Control Group. No treatment was administered to the patients of this group.
- Group 2: Nitrous Oxide. They received treatment with inhaled equimolar mixture of Nitrous Oxide and oxygen during hysteroscopy.
- Group 3: Paracervical Infiltration. They underwent paracevical infiltration of 1% Lidocaine before hysteroscopy.

Assignment of each subject to one group was done sequentially, according to the usual clinical practice.

The surgical instruments used for the procedure were a Karl- Storz® double-way 3,5mm hysteroscope with 0.9% saline solution irrigation, and Karl- Storz® scissors or Versapoint® Twizzle 5 Fr electrode for polypectomy.

Nitrous Oxide was administered via pulmonary route through a facial mask or pipette which is connected to an antibacterial single-use filter. The flow of the gas mixture is enabled by an on-demand valve connected to the mask or pipette. When the patient inhales, the valve opens and it closes during exhalation. Gas mixture was auto-administered under medical supervision at all times. Local anesthesia with paracervical infiltration was administered using a speculum and injecting 10mL of 1% Lidocaine at 3, 6, 9 and 12 hours of the cervical surface. Epinephrine was not used for local anesthesia.

Pain was assessed by Visual Analogical Scale (VAS), a measurement instrument that uses continuous variables, as pain is not easily measured by direct variables. In VAS, pain intensity is represented on a 10cm line. One end of the line is marked as "no pain" and the opposite end as "the worst pain you can imagine". In our study, the distance in centimeters from the "no pain" point to the one marked by the patient represents pain intensity (from 0 to 10).

Test statistics and p values have been independently estimated using SPSS 15.0. A p value less than .05 was considered statistically significant. Additionally, we have evaluated the complications of each analgesic technique, tolerance to pain and descriptive statistic data that can contribute information on demographic data. One-way ANOVA followed by Scheffe's multiple comparison test or Kruskal-Wallis non parametric test were used, when suitable, for quantitative variables. Fisher's exact test or Pearson's Chi squared test were used for categorical variables, when appropriate. Confidence intervals were set at 95%.

Results:

The range of the participants' age is 24 to 84 years-old, with a mean age of 47 years-old, at the time of undergoing hysteroscopy. 58% of patients were premenopausal and 42% postmenopausal. 90% were of Caucasian ethnicity, being only 6.2% Afro-Americans and 1.2% Asians.

Pain perceived by the patients, assessed by VAS from 0 to 10, had the following mean value for each group (Table 1):

- Group 1 (Control Group): 5.49 ± 1.88 (CI 95%).
- Group 2 (Nitrous Oxide): 3.55 ± 0.60 (CI 95%).
- Group 3 (Paracervical Infiltration): 4.22 ± 1.73 (CI 95%).

The difference is statistically significant when we compare Nitrous Oxide with Control Group ($p=.05$). However, statistical significance is not achieved when paracervical infiltration group is compared to any of the other groups ($p=.47$ to Control Group and $p=.72$ to Nitrous Oxide). This analysis was calculated by one-way ANOVA with Scheffe's correction.

Nevertheless, if we take the median into account – which shows the tendency of each group- it is clear that Nitrous Oxide is better at pain reduction during hysteroscopy, followed by paracervical infiltration. The median of pain in VAS is the following: 6 for Control Group, 5 for Paracervical Infiltration Group and 3 for Nitrous Oxide Group ($p=.04$).

Tolerance to pain, assessed by medical staff using qualitative variables – bad, good and very good tolerance- was higher for Group 2 ($p<.00$). Although these categories are subjective, they have been evaluated only by an experienced observer out of three members of the medical staff, in an attempt to assess pain – which is always subjective and influenced by other variables- in the most objective way as possible. This was analyzed using Fisher's exact test. As the figure shows (Table 2) tolerance to pain was very good with Nitrous Oxide, good with Paracervical Infiltration and bad in the control group.

Complications produced with each analgesic method were also evaluated (Table 3). Administration of Nitrous Oxide produced no complications in 82% cases, whereas more than 50% of patients that underwent paracervical infiltration suffered complications, mainly general uneasiness (48.2% of patients who received paracervical infiltration vs. 6% in the Nitrous Oxide Group and 25% in the Control Group). Vagal syndrome was more frequent in the Control Group. 1 in

every 8 (12.5%) subjects that received no treatment had vagal syndrome vs. only 1 case in the Nitrous Oxide Group and another in the Paracervical Infiltration Group. However, 18% of patients that received Nitrous Oxide suffered minor complications, mostly nausea and dizziness (9.2%). One patient developed a short episode of agitation after Nitrous Oxide inhalation. No severe complications took place during the development of our study.

Stratified analysis was carried out for parity and menopausal state.

The group of multiparous women (with one or more vaginal births) was compared with the group of nulliparous women (with no children or birth by cesarean section) for pain in VAS, using one-way ANOVA test with Scheffe's correlation. No statistically significant differences were found between the two groups in the global analysis ($p=.09$). However, significant differences exist between the two groups when they receive no analgesia (Control Group) ($p<.001$), but not in the other analgesic groups (Table 4). This may mean that analgesic intervention is effective and can balance the differences of pain between a nulliparous and a multiparous cervix, but more research has to be done in this line. There were no statistically significant differences between the pain in VAS perceived by premenopausal and postmenopausal women in our study (Table 4).

Discussion

Hysteroscopy is the first-choice technique for intrauterine pathology treatment. It is a diagnostic technique which is increasingly being performed in an outpatient clinic. This represents a great advance from surgical hysteroscopy, as it does not require hospital admission, pre-operative tests or general or regional anesthesia, and has an important decrease of the post-surgical recovery period and global cost of the procedure. It also decreases the rate of complications, such as cervical tears, uterine perforation and complications due to the distension medium, especially glycine. However, office hysteroscopy is not exempt from pain, which is why an analgesic method is required. Even though it is generally well-tolerated, vagal syndrome, hypotension and uneasiness are common among patients undergoing hysteroscopy.

Up to date, no studies about analgesia with Nitrous Oxide in hysteroscopy have been published in scientific literature. Nitrous Oxide is a colorless, odorless and non-irritating gas. It is flammable and non-explosive. At room temperature it is below its critical temperature, which is why it is stored in liquid state. When it is freed at atmospheric pressure, it transforms into an inert gas and is therefore eliminated unaltered through the respiratory tract during expiration. Its low blood-gas solubility coefficient (0.47) enables a fast balance of alveolar and inspired concentrations. It takes 20 seconds to get from pulmonary circulation to the central nervous system and 2 to 3 minutes for its effects to appear, having a peak effect at 3 to 5 minutes (1). It has no severe gastrointestinal secondary effects and does not alter coagulation parameters.

At a 50% dose (50% Nitrous Oxide and 50% oxygen) it has analgesic, anxiolytic and amnesic properties. It produces a short-action analgesic effect and is safe, because it maintains coughing reflex and does not produce respiratory

depression. It also provides conscious sedation and is an effective anxiolytic. This anxiolytic effect is associated to an increase in GABA- receptors activity, as it is partially reverted by benzodiazepine- receptor antagonists (2).

Its onset-of-action time is related to the administration time. Fasting is not necessary. Nitrous Oxide can be associated with topic anesthetics and morphine or benzodiazepines, as long as a strict vigilance is taking place (2).

Nitrous Oxide increases pain threshold. It is a synaptic transmission depressor, involving nociceptive messages, and activates the sympathetic nervous system, which noradrenergic neurons intervene in nociception. Its dose-dependant depressor action slightly increases brain flow and intracranial pressure. However, its anesthetic power is very weak, as its minimum alveolar concentration to inhibit movement as response to pain is estimated at 105%. Therefore, at clinical level it can only produce anesthetic effects, as oxygen is administered under hyperbaric conditions, and could never produce inhibition of respiratory movements.

The normal dose of Nitrous Oxide is enough to achieve clinical effect: appropriate analgesia and conscious sedation, without the patient losing ability to respond to verbal commands. Administration of Nitrous Oxide must be carried out in a medical environment under trained doctor or nurse's surveillance. Although continuous vigilance is required, monitoring is not necessary during or after the procedure. The time of administration should not exceed 60 minutes. Gas flow can be continuous or intermittent (2).

Until today, analgesics used for office hysteroscopy had low power and were hardly efficient for the acute pain of this procedure. There is no standard analgesic for hysteroscopy, as the differences between the ones that have been used until now were very small (3). It is, therefore, necessary to implement a more effective analgesic method, with a low rate of complications, in office hysteroscopy. The ideal analgesic should increase patient's comfort during and after the procedure and improve assistential quality.

Analgesic therapy with Nitrous Oxide has proved to be useful in different short painful procedures, such as prostatic biopsy (4, 5, 6, 7), urinary lithiasis (8), cystoscopy (9), extracorporeal shock-wave lithotripsy (10), sigmoidoscopy (11) or colonoscopy (12). In adults, it has analgesic effectiveness in labor (13), bone marrow aspiration (14), venous cannulation (15) and liver biopsy (16). Among the elderly it is a better analgesic than morphine for ulcer debridement (17). In children, it is effective in reducing pain associated with venous cannulation (18, 19), urethral catheterization (20) and laceration repair (21). It has also been used in fracture manipulation in children (22, 23), even though its effectiveness as analgesic in very painful procedures can be limited (24).

Nitrous Oxide could also be advantageous in the different hysteroscopic procedures such as: diagnostic exploratory hysteroscopy, hysteroscopic polypectomy, insertion of intratubal devices for sterilization or hysteroscopy-directed endometrial biopsy.

The objective of our study is, therefore, to demonstrate that Nitrous Oxide is more effective than the analgesic methods that are frequently used for pain relief in hysteroscopic procedures. Although we are carrying out a randomized controlled trial that includes all the procedures mentioned above, the pilot study we are presenting has been performed on patients who underwent polypectomy.

Conclusions:

Pain is the primary reason for hysteroscopic failure. It is produced by several causes that take place before, during or after the procedure. During hysteroscopy, the main reason for pain is cervical manipulation of the cervix. According to the Cochrane Database Systematic Review 2010, painful stimuli to the cervix and vagina are conducted by visceral afferent fibers to S2 to S4 spinal nodes, through the pudendal and pelvic splanchnic nerves, together with parasympathetic fibers (3). Cervical manipulation is frequently avoided by the use of vaginoscopy, but there are still many gynecologists that do not perform it.

The second cause of pain during hysteroscopy is uterine distension (25), because of the liquid used for distension of the endometrial cavity, which enables correct vision and performance of the necessary procedures. Uterine body pain is conducted by visceral afferent fibers together with sympathetic fibers through the hypogastric nerves until T12 to L2 spinal nodes.

Other additional causes of pain are procedures that injure the endometrium, such as endometrial biopsy or polypectomy, as they can induce uterine contraction (26). Additional post-operative pain can arise from prostaglandin discharge caused by cervical manipulation and uterine distension (25).

Hysteroscopy is even painful when it is performed by an experienced surgeon using non-traumatic techniques, and can have a negative effect on the patient's ability to cooperate during the procedure, and, subsequently, can restrict its usefulness and the woman's wish to undergo similar procedures (27).

Paradoxically, there is no consensus on the use of analgesia in hysteroscopy. Multiple drugs have been used for relief of this kind of pain, from no treatment to placebo, local anesthetics, oral or intravenous NSAIDs or even sedation, according to the Cochrane Revision 2010. The research performed on international published guides found no orientation on the regular use of analgesics during hysteroscopy (3). The main conclusion of this meta-analysis is that a significant decrease of mean punctuation of pain is achieved with local analgesia during and 30 minutes after hysteroscopy in out-patients. NSAIDs and opioids achieved no significant decrease of mean punctuation during or after the procedure. No method proved to have any effect on pain after more than 30 minutes. Significant differences were found between the number of failures of the procedure because of pain between the control and intervention groups. There were no differences in adverse effects (3).

Nitrous Oxide was not included in the Cochrane Revision 2010, as it has not been used for hysteroscopy before.

Nitrous Oxide takes 20 seconds to pass from pulmonary circulation to the central nervous system and its onset of action is at 2 to 3 minutes after starting inhalation. Its peak effect is at 3 to 5 minutes (1). On the other hand, according to the Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, local anesthesia takes up to 10 minutes to be effective. This revision has also found significant differences in pain 30 minutes after hysteroscopy with the use of local anesthetics (3), which means local analgesia is effective during the length of time of the procedure. As Nitrous Oxide inhalation is continuous during the procedure, it is also effective during its whole length of time.

Nitrous Oxide has been used since the origins of anesthesia due to its modest analgesic and sedative properties, with minimal respiratory and cardiovascular depression. In our environment it is available as an equimolar mixture of 50% oxygen and 50% nitrogen protoxide. Despite its long history of use, there are very few studies that assess its effectiveness in comparison to other analgesics.

This pilot study demonstrates Nitrous Oxide's superiority vs. Control Group and Paracervical Infiltration for pain control during hysteroscopic polypectomy, and its lower rate of complications, which are not severe in any case. Paracervical infiltration also seems to decrease pain during polypectomy in comparison to the Control Group. However, its high complication rate (>50%) makes it less suitable for hysteroscopic polypectomy.

Nevertheless, a larger randomized trial is being developed, as a larger sample size is necessary to confirm these findings. If this analgesic technique is successful, it could be widely implemented for hysteroscopic polypectomy, which would improve the patients' comfort and tolerance to hysteroscopy and the health care quality.

References:

1. Dula DJ, Roberts JR, Hedges JR. Nitrous Oxide Analgesia. In: Clinical Procedures in Emergency Medicine. 2nd Ed. Philadelphia: Saunders; 1991;508–514.
2. Maze M, Fujinaga M. Pharmacology of nitrous oxide. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology 2001;15;(3):339±348.
3. Ahmad G, O'Flynn H, Attarbashi S, Duffy JM, Watson A. Pain relief for outpatient hysteroscopy. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Nov 10;(11):CD007710.
4. Crundwell MC, Cooke PW, Wallace DM. Patients' tolerance of transrectal ultrasound-guided prostatic biopsy: an audit of 104 cases. BJU Int. 1999;83:792–795.
5. Irani J, Fournier F, Bon D, et al. Patient tolerance of transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate. Br J Urol. 1997;79:608–610.

6. McIntyre IG, Dixon A, Pantelides ML. Entonox analgesia for prostatic biopsy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2003;6:235–238.
7. Manikandan R, Srirangam SJ, Brown SC, et al. Nitrous oxide vs. periprostatic nerve block with 1% lidocaine during transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: a prospective, randomized, controlled trial. *J Urol.* 2003;170:1,881–1,883.
8. Chaussy C, Thuorff S. Pain sensitivity in ESWL patients. Does every stone location need the same analgesia management? *J Urol.* 1996;159(Suppl):541.
9. Calleary JG, Masood J, Van-Mallaets R, Barua JM. Nitrous oxide inhalation to improve patient acceptance and reduce procedure related pain of flexible cystoscopy for men younger than 55 years. *J Urol.* 2007;178:184–188.
10. Mazdak H, Abazari P, Ghassami F, Najafipour S. The analgesic effect of inhalational Entonox for extracorporeal shock wave lithotripsy. *Urol Res.* 2007;35:331–334.
11. Martin JP, Sexton BF, Saunders BP, Atkin WS. Inhaled patient-administered nitrous oxide/oxygen mixture does not impair driving ability when used as analgesia during screening flexible sigmoidoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2000;51:701–703.
12. Trojan J, Saunders BP, Woloshynowych M, et al. Immediate recovery of psychomotor function after patient-administered nitrous oxide/oxygen inhalation for colonoscopy. *Endoscopy.* 1997;29:17–22.
13. Rosen MA. Nitrous oxide for relief in labor pain: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(5):110-26
14. Gudgin EJ, Besser MW, Craiq JI. Entonox as a sedative for bone marrow aspiration and biopsy. *Int J Lab Hematol* 2008;30(1):65-7.
15. Gerhardt RT, King KM, Wieger RS. Inhaled nitrous oxide versus placebo as an analgesic and anxiolytic adjunct to peripheral intravenous cannulation. *Am J Emerg Med.* 2001;19(6):492-4.
16. Castéra L, Nègre I, Samii K, Buffet C. Patient- administered nitrous oxide/ oxygen inhalation provides safe and effective analgesia for percutaneous liver biopsy: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2001;96(5):1553-7.
17. Paris A, Harvath R, Basset P, Thiery S, Couturier P, Franco A, Bosson JL. Nitrous oxide-oxygen mixture during care of bed sores and painful ulcers in the elderly: a randomized, crossover, open-label pilot study. *J Pain Symptom Manage* 2008;35(2):171-6.

18. Henderson JM, Spence DG, Komocar LM, Bohn GE, Stenstrom RJ. Administration of nitrous oxide to pediatric patients provides analgesia for venous cannulation. *Anesthesiology* 1990;72(2):269-71.
19. Hee HI, Goy RW, Nq AS. Effective reduction of anxiety and pain during venous cannulation in children: a comparison of analgesic efficacy conferred by nitrous oxide, EMLA and combination. *Paediatr Anaesth* 2003;13(3):210-6.
20. Ekbom K, Jakobsson J, Marcus C. Nitrous oxide inhalation is a safe and effective way to facilitate procedures in paediatric outpatient departments. *Arch Dis Child*. 2005 Oct;90(10):1073-6.
21. Zier JL, Drake GJ, McCormick PC, Clinch KM, Cornfield DN. Case-series of nurse-administered nitrous oxide for urinary catheterization in children. *Anesth Analg*. 2007 Apr;104(4):876-9.
22. Luhmann JD, Schootman M, Luhmann SJ, Kennedy RM. A randomized comparison of nitrous oxide plus hematoma block versus ketamine plus midazolam for emergency department forearm fracture reduction in children. *Pediatrics*. 2006 Oct;118(4):1078-86.
23. Gregory PR, Sullivan JA. Nitrous oxide compared with intravenous regional anesthesia in pediatric forearm fracture manipulation *J Pediatr Orthop*. 1996;16(2):187-91.
24. Babl FE, Oakley E, Puspitadewi A, Sharwood LN. Limited analgesic efficacy of nitrous oxide for painful procedures in children. *Emerg Med J*. 2008 Nov;25(11):717-21.
25. Meyer L, Moore J, McMillan L. Outpatient Hysteroscopy in the Management of Abnormal Vaginal Bleeding. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 1996 Aug;3(4, Supplement):S30-1.
26. Zupi E, Luciano AA, Valli E, Marconi D, Maneschi F, Romanini C. The use of topical anesthesia in diagnostic hysteroscopy and endometrial biopsy. *Fertil Steril*. 1995 Feb;63(2):414-6.
27. De Iaco P, Marabini A, Stefanetti M, Del Vecchio C, Bovicelli L. Acceptability and pain of outpatient hysteroscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2000 Feb;7(1):71-5.

Tables and figures legends:

Table1. Comparison of mean punctuation of pain, assessed by Visual Analogical Scale, for Control Group, Nitrous Oxide Group and Paracervical Infiltration Group. Statistical analysis: one-way ANOVA test with Scheffe's correlation

Table2. Assessment of the patient's tolerance to pain in qualitative variables (bad/ good/ very good) by the medical staff. Statistical analysis: Fisher's exact test.

Table3. Complications produced during the procedure for the Control Group, Nitrous Oxide Group and Paracervical Infiltration Group.

Table4. Comparison of mean punctuation of pain, assessed by Visual Analogical Scale, between nulliparous and multiparous women and postmenopausal and premenopausal women.

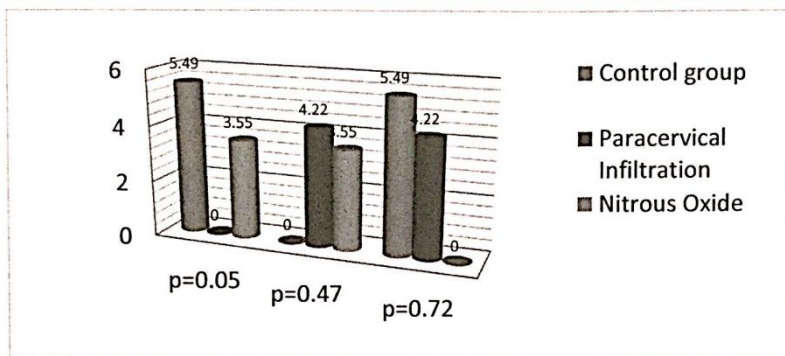


Table 1

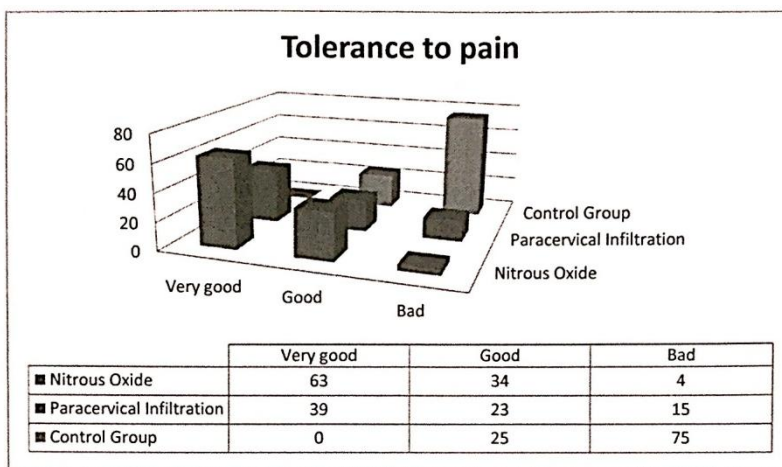


Table 2

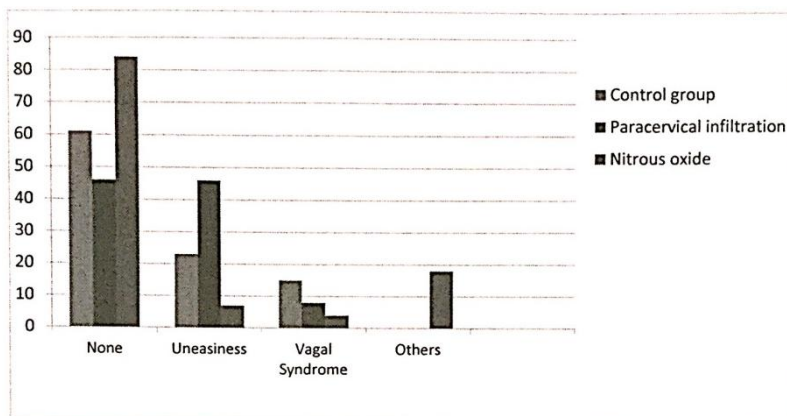


Table 3

		Nitrous Oxide (2)	Paracervical infiltration (3)	Control Group (1)	Total
VAS					
	Nulliparous				
	Mean value (CI 95%)	3.76 (2.77 – 4.74)	4.12 (2.2 – 8.02)	94 (8.29 – 10.51)	4.61 (3.57 – 5.65)
	Median	3.5	5	10	5
	(Min, Max)	(0, 9)	(6, 7)	(8, 10)	(0, 10)
	Multiparous				
	Mean value (CI 95%)	3.45 (2.68 – 4.22)	4.28 (1.88 – 6.67)	3.72 (1.91 – 5.53)	36 (2.94 – 4.25)
	Median	3	5	3	3
	(Min, Max)	(0, 10)	(0, 9)	(1, 9)	(0, 10)
	p one-way ANOVA corr. Scheffe	N vs M: p=0.64	N vs M: p=0.92	N vs M: p<0.001*	N vs M: p=0.09
	Postmenopausal				
	Mean value (CI 95%)	3.85 (2.89 – 4.8)	5.67 (3.5 – 7.83)	7.5 (1.62 – 13.38)	44 (3.52 – 5.29)
	Median	3.75	5	9	5
	(Min, Max)	(0, 10)	(3, 9)	(0, 10)	(0, 10)
	Premenopausal				
	Mean value (CI 95%)	3.29 (2.51 – 4.06)	3.14 (0.42 – 5.85)	4.82 (2.69 – 6.96)	3.57 (2.86 – 4.29)
	Median	3	1.5	5	3
	(Min, Max)	(0, 9)	(0, 7)	(1, 10)	(0, 10)
	p one-way ANOVA corr. Scheffe	Pre. vs Post.: p=0.36	Pre. vs Post.: p=0.12	Pre. vs Post.: p=0.20	Pre. vs Post.:p=0.14

Table 4

Anexo 3. Carta al editor del “*Journal of Minimally Invasive Gynecology*” escrita por Munro M. en contestación al artículo del Anexo 2.



Letter to the Editor

Reply

To the Editor:

The article by Del Valle Rubido et al [1] evaluating anesthetic regimens for “office”-based hysteroscopic polypectomy concludes, “Nitrous oxide is a safe and effective analgesic technique for polypectomy [sic] office hysteroscopy compared with the paracervical infiltration and control groups.” Such a statement, apparently based on the findings of the study, inevitably could cause a reader to erroneously conclude that the authors have demonstrated *both* increased safety and effectiveness of nitrous oxide compared with the 2 control groups. This work also brings into focus a number of issues relating to research involving pain associated with procedures in general and hysteroscopic procedures specifically. Some of these issues relate to study design, others to the interpretation of results, and still others to unfortunate syntax that has the opportunity to confuse the reader.

It is understood that the data presented are those of a pilot study, a circumstance that should temper the impulse to derive expansive conclusions. However, even a pilot study requires a degree of rigor to inform the design of subsequent comparative investigations. The authors, in a curious “heading format,” state “Participants Were Assigned to the Groups Sequentially According to the Usual Clinical Practice.” Unfortunately, many, and at least this reader, are uninformed both about the meaning of the word “sequentially” and the authors’ “usual clinical practice.” Consequently, we have no idea how these groups were truly defined and composed. It is known that it takes time between the administration of local anesthesia and the maximal anesthetic effect.

In addition to there being ambiguity regarding the actual volume and, therefore, the dose of paracervical 1% lidocaine used in this article, there is no description of the time between administration and the commencement of the procedure, a potentially critical factor in effectiveness. There is also no description of how and when the VAS pain scores were obtained and what portion or portions of the procedure were evaluated. Are the patients reporting some composite of pain experienced in all aspects of the procedure, or were they reporting only the most severe pain? Are the patients who underwent paracervical anesthesia reporting the pain associated with administration of the anesthesia or only the procedure itself, following the administration of anesthesia? How does someone who experiences inhala-

tional anesthesia report her pain experience? Other metrics are of potential value, including comparisons to other types of pain the patient might have experienced and her opinion regarding undertaking a similar procedure again. Such outcomes are not included in the design of this work.

A number of “results” of metrics are not even described in the methods section, including the “medical staff” assessment of “tolerance to pain” and a nondefined metric entitled “uneasiness” for which there is no methodologic description. The metric “tolerance to pain” is prominently positioned in the abstract with undefined categorical variables that seem to be limited to those described as “bad,” “good,” and “very good.” Unfortunately, “uneasiness” is listed as the most commonly encountered “complication” reported in this article—48.2% of those receiving paracervical anesthesia. In the methods section there was no description of the procedural environment, ranging from the table and leg supports, to the room temperature, to even the use of music, an intervention that has been shown to reduce anxiety [2].

It is also unfortunate that the authors do not acknowledge other investigators who have reported studies with much larger sample sizes, with results suggesting a more comfortable procedure pain experience both without [3–5] and with local anesthesia [6]. Some of these investigators have further subcategorized the pain experience based on the size of the polyps. Furthermore, the authors, despite acknowledging the multiple origins of uterine innervation and potential contributors to pain, do not discuss the potential advantages of adding COX inhibitors [7] or administering local anesthesia to additional sites within the uterus [6,8].

In our unit 6 to 15 patients undergo operative hysteroscopy each week using only multimodality local anesthesia and orally administered COX inhibitors, in general comfort, and with a procedure success rate in excess of 99%. For endometrial polyps, regardless of size, and regardless of parity these patients have a mean maximum pain score of 3.8 [6], a circumstance that allows them to go straight to their cars, home, or work, to return to their normal activities the day of the procedure. Their pain scores are compatible with those reported by these investigators using inhalational anesthesia.

If investigators are to evaluate the experience of patients undergoing office-based hysteroscopy, they should design their research and report the results in a way that allows the reader to unambiguously interpret the results. Furthermore, they should evaluate their data in the context of the

work of others and avoid both hyperbole and broad-based generalizations that go beyond the scope of the work.

Malcolm G. Munro, MG, FACOG, FRCS(c)
Los Angeles, California

References

1. Del Valle Rubido C, Solano Calvo JA, Miguel AR, Delgado Espeja JJ, Gonzalez Hinojosa J, Zapico Goni A. Inhalation analgesia with nitrous oxide versus other analgesic techniques in hysteroscopic polypectomy: a pilot study. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015;22:595–600.
2. Angioli R, De Cicco Nardone C, Plotti F, et al. Use of music to reduce anxiety during office hysteroscopy: prospective randomized trial. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014;21:454–459.
3. Porreca MR, Pansini N, Bettocchi S, Loverro G, Selvaggi L. Hysteroscopic polypectomy in the office without anesthesia. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 1996;3(4 Suppl):S40.
4. Bettocchi S, Ceci O, Nappi L, et al. Operative office hysteroscopy without anesthesia: analysis of 4863 cases performed with mechanical instruments. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2004;11:59–61.
5. Bergamo AM, Depes Dde B, Pereira AM, Santana TC, Lippi UG, Lopes RG. Hysteroscopic endometrial polypectomy: outpatient versus conventional treatment. *Einstein (Sao Paulo)*. 2012;10:323–328.
6. Keyhan S, Munro MG. Office diagnostic and operative hysteroscopy using local anesthesia only: an analysis of patient reported pain and other procedural outcomes. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014;21:791–798.
7. Nagele F, Lockwood G, Magos AL. Randomised placebo controlled trial of mefenamic acid for premedication at outpatient hysteroscopy: a pilot study. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997;104:842–924.
8. Munro MG, Brooks PG. Use of local anesthesia for office diagnostic and operative hysteroscopy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2010;17:709–718.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2015.05.025>

Anexo 4. Carta al editor del “Journal of Minimally Invasive Gynecology” en contestación a la carta de Munro M.

1118

Journal of Minimally Invasive Gynecology, Vol 22, No 6, September/October 2015

inhalational anesthesia report her pain experience? Other metrics are of potential value, including comparisons to other types of pain the patient might have experienced and her opinion regarding undertaking a similar procedure again. Such outcomes are not included in the design of this work.

A number of “results” of metrics are not even described in the methods section, including the “medical staff” assessment of “tolerance to pain” and a nondefined metric entitled “uneasiness” for which there is no methodologic description. The metric “tolerance to pain” is prominently positioned in the abstract with undefined categorical variables that seem to be limited to those described as “bad,” “good,” and “very good.” Unfortunately, “uneasiness” is listed as the most commonly encountered “complication” reported in this article—48.2% of those receiving paracervical anesthesia. In the methods section there was no description of the procedural environment, ranging from the table and leg supports, to the room temperature, to even the use of music, an intervention that has been shown to reduce anxiety [2].

It is also unfortunate that the authors do not acknowledge other investigators who have reported studies with much larger sample sizes, with results suggesting a more comfortable procedure pain experience both without [3–5] and with local anesthesia [6]. Some of these investigators have further subcategorized the pain experience based on the size of the polyps. Furthermore, the authors, despite acknowledging the multiple origins of uterine innervation and potential contributors to pain, do not discuss the potential advantages of adding COX inhibitors [7] or administering local anesthesia to additional sites within the uterus [6,8].

In our unit 6 to 15 patients undergo operative hysteroscopy each week using only multimodality local anesthesia and orally administered COX inhibitors, in general comfort, and with a procedure success rate in excess of 99%. For endometrial polyps, regardless of size, and regardless of parity these patients have a mean maximum pain score of 3.8 [6], a circumstance that allows them to go straight to their cars, home, or work, to return to their normal activities the day of the procedure. Their pain scores are compatible with those reported by these investigators using inhalational anesthesia.

If investigators are to evaluate the experience of patients undergoing office-based hysteroscopy, they should design their research and report the results in a way that allows the reader to unambiguously interpret the results. Furthermore, they should evaluate their data in the context of the work of others and avoid both hyperbole and broad-based generalizations that go beyond the scope of the work.

Malcolm G. Munro, MG, FACOG, FRCS(c)
Los Angeles, California

References

1. Del Valle Rubido C, Solano Calvo JA, Miguel AR, Delgado Espeja JJ, Gonzalez Hinojosa J, Zapico Goni A. Inhalation analgesia with nitrous oxide versus other analgesic techniques in hysteroscopic polypectomy: a pilot study. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015;22:595–600.
2. Angioli R, De Cicco Nardone C, Plotti F, et al. Use of music to reduce anxiety during office hysteroscopy: prospective randomized trial. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014;21:454–459.
3. Porreca MR, Pansini N, Bettocchi S, Loverro G, Selvaggi L. Hysteroscopic polypectomy in the office without anesthesia. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 1996;3(4 Suppl):S40.
4. Bettocchi S, Ceci O, Nappi L, et al. Operative office hysteroscopy without anesthesia: analysis of 4863 cases performed with mechanical instruments. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2004;11:59–61.
5. Bergamo AM, Depes Dde B, Pereira AM, Santana TC, Lippi UG, Lopes RG. Hysteroscopic endometrial polypectomy: outpatient versus conventional treatment. *Einstein (Sao Paulo)*. 2012;10:323–328.
6. Keyhan S, Munro MG. Office diagnostic and operative hysteroscopy using local anesthesia only: an analysis of patient reported pain and other procedural outcomes. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014;21:791–798.
7. Nagele F, Lockwood G, Magos AL. Randomised placebo controlled trial of mefenamic acid for premedication at outpatient hysteroscopy: a pilot study. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997;104:842–924.
8. Munro MG, Brooks PG. Use of local anesthesia for office diagnostic and operative hysteroscopy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2010;17:709–718.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2015.06.015>

Reply



To the Editor:

This is a response to the letter submitted by Professor Munro to the *Journal of Minimally Invasive Surgery*. I provide statements from the letter and then my own replies point by point.

“The article by Del Valle Rubido et al evaluating anesthetic regimens for “office”-based hysteroscopic polypectomy concludes, “Nitrous oxide is a safe and effective analgesic technique for polypectomy [sic] office hysteroscopy compared with the paracervical infiltration and control groups.” Such a statement, apparently based on the findings of the study, inevitably could cause a reader to erroneously conclude that the authors have demonstrated *both* increased safety and effectiveness of nitrous oxide compared with the 2 control groups.”

We have stated at all times in our article, even in the title, that this is a pilot study and results will be confirmed or refuted by the larger randomized controlled trial we are currently performing. However, we will be more cautious in our affirmations in future articles.

“The authors, in a curious ‘heading format,’ state ‘Participants Were Assigned to the Groups Sequentially According to the Usual Clinical Practice.’ Unfortunately, many, and at least this reader, are uninformed both about the meaning of the word ‘sequentially’ and the authors’ ‘usual clinical practice.’ Consequently, we have no idea how these groups were truly defined and composed.”

Our usual clinical practice in office hysteroscopy is as follows. Patients with sonographic diagnosis of an endometrial polyp are sent to the hysteroscopic office from the gynecology office. The analgesic method used during polypectomy by hysteroscopy for this pilot study was assigned sequentially, by which we mean they were assigned to each group by order of arrival (first Control Group, second Paracervical Infiltration, and third Inhalatory Nitrous Oxide, and the same procedure successively). We are aware that this is not the ideal method of patient selection, which is why we are now performing a randomized controlled trial.

"It is known that it takes time between the administration of local anesthesia and the maximal anesthetic effect. In addition to there being ambiguity regarding the actual volume and, therefore, the dose of paracervical 1% lidocaine used in this article, there is no description of the time between administration and the commencement of the procedure, a potentially critical factor in effectiveness."

Paracervical infiltration with 1% lidocaine is administered 10 minutes before the procedure with a 10-cc syringe. The patient is in the lithotomic position, the cervix is located with a vaginal speculum, and paracervical anesthesia is administered by injecting 2.5 mL at 12, 3, 6, and 9 hours of the cervix 10 minutes before hysteroscopy. The surgical field and hysteroscope are prepared in the remaining 10 minutes.

"There is also no description of how and when the VAS pain scores were obtained and what portion or portions of the procedure were evaluated. Are the patients reporting some composite of pain experienced in all aspects of the procedure, or were they reporting only the most severe pain? Are the patients who underwent paracervical anesthesia reporting the pain associated with administration of the anesthesia or only the procedure itself, following the administration of anesthesia? How does someone who experiences inhalational anesthesia report her pain experience?"

VAS scores were obtained at the end of the procedure, so that the patient can evaluate her global experience and not only in certain moments. We consider that the grade of the patient's satisfaction with the procedure reaches all aspects, including analgesia administration, which can also be painful (especially in the case of paracervical infiltration). Patients undergoing inhalatory analgesia are conscious at all times and can maintain verbal contact with the surgeons and nurses. The effect of inhalatory nitrous oxide reverts a few minutes after the last inhalation.

"Other metrics are of potential value, including comparisons with other types of pain that the patient might have experienced and her opinion regarding undertak-

ing a similar procedure again. Such outcomes are not included in the design of this work."

The grade of patient satisfaction and the willing to undertake a similar procedure again if necessary were also evaluated, with positive results, but were not reported because of their secondary paper in the study. The main variable considered in the study is pain measured by VAS scale. Other variables such as patient satisfaction and willing to undertake a similar procedure were also evaluated but were considered as secondary (being pain in VAS scale the variable of reference). This is the reason why we did not report them, but are also being measured in our larger randomized controlled trial.

"A number of 'results' of metrics are not even described in the methods section, including the 'medical staff' assessment of 'tolerance to pain' and a non-defined metric entitled 'uneasiness' for which there is no methodologic description. The metric 'tolerance to pain' is prominently positioned in the abstract with undefined categorical variables that seem to be limited to those described as 'bad,' 'good,' and 'very good.' Unfortunately, 'uneasiness' is listed as the most commonly encountered 'complication' reported in this article—48.2% of those receiving paracervical anesthesia."

Assessment of tolerance to pain by medical staff was done using the Nonverbal Pain Assessment Tool (NPAT), which evaluates the actions the patient performs to communicate (voluntarily or involuntarily) that she is in pain [1,2]. It is used for critically ill patients, especially in critical care units, but we have also found it useful for evaluating pain during hysteroscopy. Punctuation is given to observable characteristics that indicate the presence or absence of pain. The NPAT consists of 5 domains: emotion, movement, verbal cues, facial cues, and positioning/guarding. Scores range from 0 to 10 points, with higher numbers indicating higher severity of pain. We divided punctuation in 3 categories of tolerance to pain:

- From 0 to 2.99 points of pain in VAS scale (being 10 the maximum): very good tolerance to pain.
- From 3 to 6.99 points: good tolerance to pain.
- From 7 to 10 points: bad tolerance to pain.

General uneasiness is considered as moderate pain reported by the patient without any other complications.

"In the methods section there was no description of the procedural environment, ranging from the table and leg supports, to the room temperature, to even the use of music, an intervention that has been shown to reduce anxiety"

Because all patients have been evaluated in the same hysteroscopic office, under the same environmental conditions, we do not consider that it can influence the comparison between the 3 analgesic methods we have assessed.

"It is also unfortunate that the authors do not acknowledge other investigators who have reported studies with much larger sample sizes, with results suggesting a more comfortable procedure pain experience both without and with local anesthesia. Some of these investigators have further subcategorized the pain experience based on the size of the polyps. Furthermore, the authors, despite acknowledging the multiple origins of uterine innervation and potential contributors to pain, do not discuss the potential advantages of adding COX inhibitors or administering local anesthesia to additional sites within the uterus."

According to the actual clinical guides and Cochrane Revision 2014 for pain relief during hysteroscopy, the only method that has been widely proven effective is paracervical infiltration. This is the reason we decided to compare the new method of inhalatory analgesia with nitrous oxide with the only method that has proven effective up to date and a control group.

I hope these questions have been answered satisfactorily. I am eager to respond to further questions if necessary.

Cristina del Valle Rubido, MD
Juan Antonio Solano Calvo, PhD
Antonio Rodríguez Miguel, MD
Juan Jose Delgado Espeja, MD
Jerónimo González Hinojosa, MD
Alvaro Zapico Goñi
Madrid, Spain

References

1. Klein D, Dumpe M, Katz E, Bena J. Pain assessment in the intensive care unit: development and psychometric testing of the Nonverbal Pain Assessment Tool. *Heart Lung*. 2010;39:521-528.
2. Sites M. Observational pain scales in critically ill adults. *Crit Care Nurse*. 2013;33:68-79.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2015.06.015>

Anexo 5. Protocolo de ensayo clínico

PROTOCOLO DE ENSAYO CLÍNICO

<p>“UTILIZACIÓN DE ÓXIDO NITROSO PARA ALIVIO DEL DOLOR EN LOS DISTINTOS PROCEDIMIENTOS HISTEROSCÓPICOS”</p>
--

Código de protocolo: Histeroscopia-2013

Versión: 2.0, 13 de febrero de 2014

nº EudraCT: 2013-005426-30

Promotor: Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario Príncipe de Asturias.

Investigador principal: Dr. Juan Antonio Solano Calvo. FEA, Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares.

Investigadores colaboradores: Dra. Cristina del Valle Rubido
Dr. Jerónimo González Hinojosa
Dr. Juan José Delgado Espinosa
Dr. Álvaro Zapico

ÍNDICE

ÍNDICE.....	1
1. Información General.....	3
1.1. Título.....	3
1.2. Identificación.....	3
1.3. Identificación del promotor.....	3
1.4. Nombre y cargo de la persona autorizada por el promotor para firmar el protocolo y las modificaciones al protocolo.....	3
2. Justificación.....	4
Bibliografía.....	6
3. Objetivo y Finalidad del Ensayo.....	7
3.1. Objetivo Principal.....	7
3.2. Objetivos Secundarios.....	7
4. Diseño del Ensayo.....	7
5. Calendario y fecha prevista de finalización.....	9
6. Selección y Retirada de Sujetos.....	9
6.1. Criterios de inclusión.....	9
6.2. Criterios de exclusión.....	9
6.3. Criterios de retirada.....	10
7. Tratamiento de los Sujetos.....	10
7.1. Grupos de tratamiento.....	10
7.2. Medicación de rescate.....	10
7.3. Etiquetado y dispensación de la medicación del ensayo.....	11
8. Valoración de la Eficacia.....	11
8.1. Variable de resultado principal.....	11
8.2. Variables predictoras.....	12
9. Valoración de Seguridad.....	13
9.1. Gestión de los acontecimientos adversos.....	165
9.2. Registro de acontecimientos adversos.....	165
9.3. Reacciones adversas a medicamentos.....	165
9.4. Evaluación de acontecimientos adversos.....	166
9.5. Notificación inmediata de acontecimientos adversos graves y reacciones adversas graves e inesperadas.....	168
10. Estadística.....	16
10.1. Cálculo del tamaño muestral.....	16
10.2. Análisis de los resultados.....	17
11. Acceso Directo a los Datos/Documentos Fuente.....	17
12. Control y Garantía de Calidad.....	170
13. Ética.....	170
14. Manejo de los Datos y Archivo de los Registros.....	19
15. Financiación y Seguros.....	171
16. Política de Publicación.....	19
ANEXO I - Ficha técnica de Kalinox®.....	21
ANEXO II - Ficha técnica de lidocaína al 1% Normon solución inyectable EFG.....	22
ANEXO III - Formulario de notificación de reacción adversa grave e inesperada ocurrida en España.....	23
ANEXO IV - Hoja de información al paciente.....	25
ANEXO V - Cuaderno de recogida de datos electrónico.....	26

ANEXO VI - Certificado de póliza de seguro.....	28
ANEXO VII - Hoja de dispensación de medicación del ensayo	29

1. INFORMACIÓN GENERAL

1.1. Título

“Utilización de óxido nitroso para alivio del dolor en los distintos procedimientos histeroscópicos”.

1.2. Identificación

Código de protocolo: Histeroscopia-2013
Versión y fecha: 2.0, 13 de febrero de 2014

nº EudraCT: 2013-005426-30

1.3. Identificación del promotor

Fundación para la Investigación Biomédica del HUPA
Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Planta 5-D
Ctra Alcalá-Meco s/n.
28805 – Alcalá de Henares.
Madrid.

1.4. Nombre y cargo de los investigadores responsables

Juan Antonio Solano Calvo. FEA del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Responsable de la Unidad de Pruebas Especiales.

Cristina del Valle Rubido. Residente del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Príncipe de Asturias.

Juan José Delgado Espeja. FEA del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Príncipe de Asturias.

Jerónimo González Hinojosa. FEA del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Príncipe de Asturias.

Álvaro Zapico Goñi. Jefe del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Príncipe de Asturias.

2. JUSTIFICACIÓN

El óxido nitroso ha sido usado desde el origen de la anestesia por sus modestas propiedades analgésicas y sedativas, con mínima depresión respiratoria y cardiovascular. En nuestro medio está disponible como mezcla de oxígeno y óxido nitroso al 50%, llamada Kalinox®. Aunque tiene una larga historia de uso, existen pocos buenos estudios que evalúen su efectividad en comparación con otros analgésicos.

En adultos, el óxido nitroso tiene eficacia analgésica en el parto ¹ y es efectivo durante procedimientos dolorosos como aspirado de médula ósea ², canalización venosa ³ y biopsia hepática ⁴. En pacientes mayores (edad media de 84 años), el óxido nitroso proporciona mejor analgesia que la morfina en el cuidado de úlceras por decúbito ⁵.

En niños, el óxido nitroso es efectivo en reducir el dolor asociado con canalización venosa ^{6,7}, cateterización uretral ⁸ y reparación de laceraciones ⁹. Se ha utilizado como analgésico para el dolor asociado con manipulación de fracturas en niños ^{10,11}, aunque su eficacia como analgésico durante procedimientos muy dolorosos puede estar limitada ¹².

La histeroscopia es la técnica quirúrgica de elección para tratar patología intrauterina. La histeroscopia diagnóstica supone un avance respecto a la histeroscopia quirúrgica. La primera se realiza de forma ambulatoria, sin necesidad de ingreso, estudios preoperatorios ni anestesia, en comparación con la histeroscopia quirúrgica, que precisa de un procedimiento anestésico, con un periodo de recuperación postquirúrgico y un aumento del coste global del procedimiento importante. Además, la histeroscopia quirúrgica presenta mayor tasa de complicaciones como desgarros cervicales durante la dilatación, mayor riesgo de perforación y complicaciones secundarias al medio distensor, en el caso de que se utilice glicina. Sin embargo, la histeroscopia diagnóstica no está exenta de dolor, por lo que es necesario aplicar algún método analgésico. Tradicionalmente se ha realizado sin analgesia o con analgesia local paracervical, con escasos beneficios y aumento de las molestias al tener que realizar la infiltración del analgésico (lidocaína en nuestro centro) a través de la vagina con la colocación de un espéculo.

Aunque en general es bien tolerada, son frecuentes los cuadros vagales, hipotensión y malestar entre las pacientes sometidas a histeroscopia

Hasta este momento, los analgésicos utilizados durante la histeroscopia diagnóstica han sido de escasa potencia y poco eficaces para el dolor agudo de este procedimiento.

Es por tanto, necesario implantar un método de mayor efectividad analgésica, con baja tasa de complicaciones, que permita seguir realizando la histeroscopia de forma ambulatoria.

El analgésico idóneo será aquel que permita mejorar el confort de las pacientes durante la prueba y la calidad asistencial.

La terapia anestésica con Kalinox®, al igual que ha probado ser útil en procesos dolorosos cortos, como los previamente escritos, podría ser de gran utilidad para los diferentes procedimientos histeroscópicos, como son:

- Histeroscopia diagnóstica exploradora.
- Polipectomía histeroscópica.
- Inserción de dispositivo intratubárico (Essure) para esterilización.
- Biopsia de endometrio dirigida por histeroscopia.

El objetivo de este estudio será, por tanto, tratar de demostrar que Kalinox® es un método analgésico más eficaz que resto de los que se emplean actualmente para el alivio del dolor en los procedimientos histeroscópicos.

Bibliografia

1. Rosen MA. Nitrous oxide for relief in labor pain: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(5):110-26.
2. Gudgin EJ, Besser MW, Craiq JI. Entonox as a sedative for bone marrow aspiration and biopsy. *Int J Lab Hematol* 2008;30(1):65-7.
3. Gerhardt RT, King KM, Wieger RS. Inhaled nitrous oxide versus placebo as an analgesic and anxiolytic adjunct to peripheral intravenous cannulation. *Am J Emerg Med.* 2001;19(6):492-4.
4. Castéra L, Nègre I, Samii K, Buffet C. Patient- administered nitrous oxide/ oxygen inhalation provides safe and effective analgesia for percutaneous liver biopsy: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2001;96(5):1553-7.
5. Paris A, Harvath R, Basset P, Thiery S, Couturier P, Franco A, Bosson JL. Nitrous oxide-oxygen mixture during care of bed sores and painful ulcers in the elderly: a randomized, crossover, open-label pilot study. *J Pain Symptom Manage* 2008;35(2):171-6.
6. Henderson JM, Spence DG, Komocar LM, Bohn GE, Stenstrom RJ. Administration of nitrous oxide to pediatric patients provides analgesia for venous cannulation. *Anesthesiology* 1990;72(2):269-71.
7. Hee HI, Goy RW, Nq AS. Effective reduction of anxiety and pain during venous cannulation in children:a comparison of analgesic efficacy conferred by nitrous oxide, EMLA and combination. *Paediatr Anaesth* 2003;13(3):210-6.
8. [Ekbom K](#), [Jakobsson J](#), [Marcus C](#). Nitrous oxide inhalation is a safe and effective way to facilitate procedures in paediatric outpatient departments. [Arch Dis Child.](#) 2005 Oct;90(10):1073-6.
9. Zier JL, Drake GJ, McCormick PC, Clinch KM, Cornfield DN . [Case-series of nurse-administered nitrous oxide for urinary catheterization in children.](#) *Anesth Analg.* 2007 Apr;104(4):876-9.
10. [Luhmann JD](#), [Schrootman M](#), [Luhmann SJ](#), [Kennedy RM](#). A randomized comparison of nitrous oxide plus hematoma block versus ketamine plus midazolam for emergency department forearm fracture reduction in children. [Pediatrics.](#) 2006 Oct;118(4):1078-86.
11. [Gregory PR](#), [Sullivan JA](#). Nitrous oxide compared with intravenous regional anesthesia in pediatric forearm fracture manipulation [J Pediatr Orthop.](#) 1996;16(2):187-91.
12. Babl FE, Oakley E, Puspitadewi A, Sharwood LN. [Limited analgesic efficacy of nitrous oxide for painful procedures in children.](#) *Emerg Med J.* 2008 Nov;25(11):717-21.
13. Sagiv R et al. A new approach to office hysteroscopy compared to traditional hysteroscopy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;108(2):387-92

3. OBJETIVO Y FINALIDAD DEL ENSAYO

3.1. Objetivo principal

Evaluar si la mezcla equimolar de oxígeno y óxido nitroso (Kalinox®) tiene una mayor efecto en el control del dolor durante la histeroscopia, comparada con la anestesia local paracervical con lidocaína al 1% y con el no tratamiento analgésico, con una diferencia en la media del dolor percibido durante la histeroscopia, medida mediante una escala visual analógica, de 15 puntos o más entre el grupo de Kalinox® y el grupo de Lidocaína 1% y de 25 puntos o más entre el grupo de Kalinox® y el de no tratamiento.

3.2. Objetivos secundarios

- Evaluar la seguridad y tolerabilidad de la mezcla equimolar de oxígeno y óxido nitroso al 50% durante la histeroscopia diagnóstica, comparándolo con la anestesia local paracervical con lidocaína al 1% y el grupo control sin tratamiento analgésico. Se evaluarán las tasas de complicaciones producidas con cada tipo de analgesia.
- Evaluar la satisfacción de las pacientes con el procedimiento.
- Percepción del dolor por el investigador en los diferentes métodos de analgesia
- Relacionar el efecto analgésico de cada tratamiento durante la histeroscopia con variables determinadas por los diferentes procedimientos como: indicación de la histeroscopia, duración del procedimiento, técnicas realizadas (histeroscopia diagnóstica/ polipectomía/ inserción de dispositivo Essure), hallazgos histeroscópicos y complicaciones producidas.
- Comparar las constantes vitales de cada paciente antes, durante y después del procedimiento con los diferentes tipos de analgesia.
- Evaluar la influencia de las variables médicas y socioculturales que influyen en el efecto analgésico.

4. DISEÑO

Se realizará un ensayo clínico unicéntrico, aleatorizado, estratificado en tres grupos, y con tres brazos de tratamiento cada grupo, simple ciego y con evaluación ciega por terceros.

Las pacientes serán captadas en la consulta de ginecología. Se seleccionarán aquellas que tengan indicación para realizar una histeroscopia, acepten formar parte del estudio, tras haber sido debidamente informadas y haber firmado el consentimiento informado y cumplan todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

Las pacientes serán divididas en tres grupos según la indicación por la cual se realiza la histeroscopia:

A- Histeroscopia diagnóstica con biopsia de endometrio

B- Polipectomía histeroscópica

C- Esterilización tubárica mediante dispositivo Essure®

Dentro de cada grupo de indicación se aplicarán los siguientes 3 tratamientos:

- El **tratamiento 1** consistirá en una mezcla equimolar de óxido nitroso y oxígeno al 50% inhalado (Kalinox®).
- El **tratamiento 2** consistirá en el tratamiento habitual con anestesia local paracervical con lidocaína al 1%.
- El **tratamiento 3** (grupo control) no recibirá ningún tratamiento analgésico.

La Unidad de Farmacología Clínica realizará, dentro de cada grupo, un esquema de aleatorización por bloques permutados. El resultado de la aleatorización permanecerá en dicha Unidad y no será accesible a los investigadores. Los investigadores dispondrán de una serie de sobres cerrados opacos con un número en el exterior correspondiente al orden de entrada en el ensayo y que será el código del paciente en el estudio. En el momento de realizar la prueba, se abrirá el sobre correspondiente en cuyo interior se indicará el tratamiento a seguir. De este modo se garantiza que la asignación aleatoria será individual, ciega e impredecible.

El ensayo clínico será simple ciego debido a la imposibilidad de enmascarar al facultativo que realiza los procedimientos a comparar. A todas las pacientes se les realizará una manipulación cervical mediante colocación de espéculo vaginal, aunque no reciban anestesia paracervical, y se les colocará la misma mascarilla o pipeta buconasal con la que se administra el Kalinox®, pero sin administración del anestésico en los grupos 2 y 3. De esta forma podemos asegurar un buen enmascaramiento (simple ciego) de los distintos métodos empleados. Además, se llevará a cabo una evaluación enmascarada por un tercer investigador ajeno a los tratamientos asignados.

Una vez administrada la analgesia se procederá a realizar la técnica de histeroscopia habitual y el procedimiento histeroscópico que precise la paciente según su indicación.

En todo momento tendrá lugar una vigilancia clínica continua por parte de una enfermera adiestrada para mantener el contacto verbal con la paciente.

Al finalizar el proceso se entregará a cada paciente la EVA para valoración del dolor y una encuesta de satisfacción, que se suministrará por una enfermera específicamente

entrenada e independiente al equipo investigador, que desconocerá el grupo al que ha sido asignada la paciente.

La recogida de datos y resultados de la prueba se realizará el día en que tenga lugar la histeroscopia, precisando por tanto únicamente de esta visita para el estudio, aunque las pacientes seguirán sus controles ginecológicos normales según precise su patología.

Un día después de la histeroscopia se realizará un control telefónico para obtener la valoración mediante una escala numérica verbal del dolor, donde 0 es nada de dolor y 10 es el máximo dolor imaginable, en las horas posteriores al procedimiento (4,8,12 y 24 horas), el uso de analgesia y posibles acontecimientos adversos que haya experimentado en ese tiempo.

5. CALENDARIO Y FECHA PREVISTA DE FINALIZACIÓN

La duración del estudio será de 6 meses aproximadamente.

Se considerará finalizado el ensayo clínico cuando se realice la última visita al último paciente reclutado.

6. SELECCIÓN DE LOS SUJETOS

6.1. Criterios de inclusión

- Mujeres mayores de 18 años.
- Pacientes candidatas a realización de histeroscopia en sala de pruebas especiales, remitidas desde las consultas de ginecología.

6.2. Criterios de exclusión

- Pacientes con alergias o contraindicaciones a los medicamentos del estudio.
- Deficiencia de vitamina B12 o ácido fólico documentada y no tratada.
- Anomalías neurológicas inexplicadas de comienzo reciente.
- Pacientes embarazadas o que pudieran estarlo.
- Mujeres en periodo de lactancia.
- Pacientes en tratamiento con otros fármacos depresores del sistema nervioso central como opiáceos, benzodiazepinas y otros psicotrópicos.
- Pacientes que no manejen con fluidez el castellano.
- Incapacidad para otorgar el consentimiento informado.

“Se tendrán en cuenta las posibles contraindicaciones, advertencias y precauciones de uso y posibles interacciones con otros medicamentos especificadas en la ficha técnica de los medicamentos en investigación”

6.3. Criterios de retirada

- Cuando la paciente revoque su consentimiento informado, dejando constancia escrita de ello en el apartado destinado para la revocación en el documento de consentimiento informado.
- Cuando el investigador decida retirar a la paciente por motivos de seguridad.
- Cuando el tratamiento de rescate no sea suficiente para controlar el dolor, lo que obligaría a terminar la intervención prematuramente.

7. TRATAMIENTO DE LOS SUJETOS

7.1. Grupos de tratamiento

Las pacientes serán divididas en tres grupos según la indicación por la cual se realiza la histeroscopia:

- A-** Histeroscopia diagnóstica con biopsia de endometrio
- B-** Polipectomía histeroscópica
- C-** Esterilización tubárica mediante dispositivo Essure®.

Cada uno de estos grupos se subdividirá en tres grupos de tratamiento:

- 1-** Kalinox® inhalado. La inhalación del producto se realizará con pipeta o mascarilla con flujo intermitente a demanda por la paciente.
- 2-** Infiltración paracervical con lidocaína 1% (2cm³ a las 3, 6, 9 y 12 horarias).
- 3-** No recibirá ningún tratamiento analgésico.

El tratamiento anestésico se aplicará antes de iniciar la intervención histeroscópica. Dependiendo de la indicación para la que se realiza la histeroscopia, la duración media de la intervención puede variar entre 3 y 15 minutos.

7.2. Medicación de rescate

En aquellos pacientes en los que el control del dolor sea insuficiente con la medicación en estudio y requieran analgesia adicional, se iniciará un tratamiento de rescate con dexketoprofeno 25mg por vía intravenosa.

Si la medicación de rescate siguiera sin ser suficiente para el control del dolor, se procederá a suspender la intervención y se registrará a estos pacientes como ineficacia de la técnica en el CRD.

7.3. Etiquetado y dispensación de la medicación del ensayo

Tanto el tratamiento experimental (Kalinox®) como el comparador (lidocaína 1%) serán suministrados por el Sº de Farmacia. El investigador principal solicitará con antelación la medicación y ésta será dispensada por paciente. El equipo investigador anotará la fecha de administración, el nombre y apellidos, código de paciente, nombre del medicamento, nº de lote y caducidad de los medicamentos suministrados en una hoja de dispensación generada para el ensayo (Ver ANEXO VII). Esta medicación será etiquetada y custodiada por el equipo investigador (ver modelo de etiqueta a continuación).

Modelos de etiqueta para medicación de un ensayo clínico:

Nombre del Investigador: Dr. Juan Antonio Solano Promotor: Hospital Universitario Príncipe de Asturias Código de protocolo: Histeroscopia-2013 Producto: Kalinox® Fecha de caducidad: Lote: <p style="text-align: center;"><u><i>Administrar por vía respiratoria</i></u></p> <p style="text-align: center;"><u><i>Uso exclusivo para Ensayos Clínicos</i></u></p>
--

Nombre del Investigador: Dr. Juan Antonio Solano Promotor: Hospital Universitario Príncipe de Asturias Código de protocolo: Histeroscopia-2013 Producto: Lidocaína Normon 1% solución inyectable EFG Fecha de caducidad: Lote: <p style="text-align: center;"><u><i>Vía de administración subcutánea</i></u></p> <p style="text-align: center;"><u><i>Uso exclusivo para Ensayos Clínicos</i></u></p>	Código de paciente:
---	----------------------------

8. VALORACIÓN DE LA EFICACIA

8.1. Variable de resultado principal

Intensidad del dolor, medida mediante una escala analógica visual (EVA) de 0 a 10, siendo 0 no dolor y 10 el mayor dolor que puedan imaginar, percibida por la paciente durante la realización de la histeroscopia.

8.2. Variables predictorias

- Edad
- Etnia
- Nivel educacional
- Antecedentes personales de interés (sin interés/ esterilidad o infertilidad/ factores de riesgo de patología endometrial/ tratamiento con tamoxifeno/ terapia hormonal sustitutiva/ tratamiento de hemorragia uterina acíclica).
- Saturación de oxígeno preoperatoria, intraoperatoria y postoperatoria
- Frecuencia cardíaca preoperatoria, intraoperatoria y postoperatoria
- Recuperación tras el procedimiento: se medirá de forma objetiva siendo NO cuando la paciente sea capaz de abandonar a pie la sala de exploraciones especiales y SÍ si la abandona en silla de ruedas y necesita recuperarse en sillón durante unos minutos.
- Dolor percibido por la paciente valorado por el investigador.
- Expresión facial de la paciente durante la intervención.
- Grado de satisfacción de 0 a 10 de la paciente.
- Tras finalizar la prueba ¿la paciente se la volvería a repetir si fuese necesario? (si/no)
- Pre o postmenopáusica
- Edad de menopausia
- Fecha de última regla
- Número de gestaciones
- Número de abortos
- Número de cesáreas
- Número de partos
- Indicación de la histeroscopia (alteración ecográfica/ asintomática/ diagnóstico anatomopatológico de biopsia de endometrio con pólipo vs hiperplasia endometrial/ hemorragia uterina cíclica/ hemorragia uterina acíclica)
- Hallazgos encontrados en la ecografía (endometrio engrosado / endometrio quístico/ hiperrefringencia endometrial/ mioma/ pólipo endometrial/ normal)
- Antecedente de histeroscopia previa.
- Procedimiento quirúrgico realizado (histeroscopia sin hallazgos/ polipectomía con tijera/ polipectomía con versapoint/ biopsia endometrial/ esterilización tubárica con dispositivos Essure®).
- Si existen pólipos: número y tamaño (menor de 1 cm/ de 1 a 2cm/ mayor o igual a 2cm).
- Tiempo empleado en realizar la histeroscopia y procedimientos.
- Complicaciones de la histeroscopia (ninguna/ distensión/ inapropiada/ estenosis cervical salvable/ estenosis cervical insalvable/ falsa vía/ falta de colaboración de la paciente/ omalgia moderada/ perforación uterina/ reacción vagal/ sangrado importante)
- Complicaciones de la analgesia (ninguna/ efecto adverso severo/ nauseas o vómitos/ euforia).

- Tratamiento de las complicaciones (ninguna/ analgesia intravenosa/ atropina intravenosa/ medio líquido para distensión/ dilatación cervical manual).

9. VALORACIÓN DE SEGURIDAD

Se registrarán todos los acontecimientos adversos que ocurran durante el estudio en el cuaderno de recogida de datos.

9.1. Gestión de los acontecimientos adversos

Es responsabilidad de los médicos responsables del estudio diagnosticar y tratar las patologías aparecidas de manera concomitante y debidas tanto a la enfermedad de base como a los tratamientos administrados.

9.2. Registro de acontecimientos adversos

Se define el acontecimiento adverso como cualquier incidencia perjudicial para la salud en un paciente o sujeto de ensayo clínico tratado con un medicamento, aunque no tenga necesariamente relación causal con dicho tratamiento.

Los acontecimientos o reacciones adversas serán registrados en el Cuaderno de Recogida de Datos.

9.3. Reacciones adversas a medicamentos

Se define la reacción adversa como toda reacción nociva y no intencionada a un medicamento en investigación, independientemente de la dosis administrada.

Se define reacción adversa inesperada a cualquier reacción adversa cuya naturaleza o gravedad no se corresponde con la información referente al producto (por ejemplo, el manual del investigador en caso de un medicamento en investigación no autorizado para su comercialización, o la ficha técnica del producto en el caso de un medicamento autorizado).

Se define como reacción adversa grave e inesperada a aquella cuya naturaleza o gravedad no se corresponde con la información referente al producto y que cumple los requisitos de gravedad recogidos en el epígrafe 9.4

Toda reacción adversa relativa al esquema de tratamiento en investigación será analizada. En el caso de cualquier reacción adversa medicamentosa grave según los criterios especificados en el epígrafe siguiente, potencialmente asociable al esquema de tratamiento en investigación, deberá ser comunicada al médico responsable del estudio en las primeras 24 horas de su aparición, el cual, se hará cargo de comunicar el hecho y las consecuentes decisiones adoptadas a las autoridades competentes.

9.4. Evaluación de acontecimientos adversos

El investigador deberá notificar inmediatamente todo acontecimiento adverso que considere grave.

Acontecimiento adverso/ reacción adversa grave:

Es aquel acontecimiento adverso/sospecha de reacción adversa que a cualquier dosis o forma de utilización del producto:

- Ocasiona la muerte.
- Amenaza la vida. NOTA: El término amenaza la vida del paciente, incluye cualquier experiencia adversa, que a juicio del investigador, pone al paciente en una situación de riesgo inmediato de muerte a consecuencia de la reacción, tal y como ésta se presentó. No incluye, una reacción que de haber ocurrido de forma más grave, pudiera haber causado la muerte.
- Produce discapacidad o invalidez persistente o significativa.
- Da lugar a hospitalización o prolongación de la misma.
- Da lugar a una anomalía congénita/defecto de nacimiento.
- Da lugar a procesos malignos.
- Es una sobredosis (ya sea accidental o intencionada). A estos efectos, se define sobredosis como cualquier administración de la medicación en cantidades superiores a las establecidas en la pauta posológica del protocolo, ya sea de forma accidental o intencionada.
- Los acontecimientos adversos/sospechas de reacciones adversas clínicamente importantes sin resultado de muerte o amenaza para la vida o sin haber precisado el ingreso hospitalario pueden ser considerados como acontecimientos adversos/sospechas de reacciones adversas graves cuando, de acuerdo con el juicio clínico, pueden deteriorar la vida del paciente y precisar de una intervención médica o quirúrgica para evitar cualquiera de las situaciones anteriormente citadas. Ejemplos de tales acontecimientos adversos/sospechas de reacciones adversas, incluyen un broncoespasmo alérgico que requiere tratamiento intensivo en urgencias o en el domicilio, discrasias sanguíneas convulsiones que no conllevan a la hospitalización del paciente, el desarrollo de drogodependencia o drogas de abuso.
- También se considerarán como graves a efectos de notificación a las sospechas de transmisión de un agente infeccioso a través de un medicamento.

Criterios de causalidad:

La valoración de la relación causal entre la medicación del estudio y el acontecimiento adverso/sospecha de reacción adversa se realizará de acuerdo con lo siguiente:

- Definitivamente relacionado: Existen pruebas de la exposición al fármaco. La secuencia temporal del inicio del AA/SRA con respecto a su administración es razonable. La explicación más probable del AA/SRA es el fármaco. La reanudación de la exposición (si es factible) es positiva. El AA/SRA muestra un patrón compatible con los conocimientos previos sobre el fármaco o sobre el grupo terapéutico al que pertenece.

- Probablemente relacionado: Existen pruebas de la exposición al fármaco. La secuencia temporal del inicio del AA/SRA con respecto a su administración es razonable. La explicación más probable del AA/SRA es el fármaco. La eliminación de la exposición (si se hace) es positiva.
- Posiblemente relacionado: Existen pruebas de la exposición al fármaco. La secuencia temporal del inicio del AA/SRA con respecto a su administración es razonable. El AA podría haberse debido a alguna otra causa con idéntica probabilidad. La eliminación de la exposición (si se hace) es positiva.
- Probablemente no relacionado: Existen pruebas de la exposición al fármaco. Hay otra causa más probable del AA. La eliminación de la exposición (si se hace) es negativa o ambigua.
- Definitivamente no relacionado: El paciente no recibió el fármaco. O la secuencia temporal del inicio del AA con respecto a la administración del fármaco no es razonable. O BIEN hay otra causa obvia del AA/SRA.

Obligaciones del investigador:

- Notificar al PROMOTOR todo acontecimiento adverso grave y sospecha de reacción adversa grave de la que tenga conocimiento durante el desarrollo del estudio.
- Recoger los acontecimientos adversos y reacciones adversas no graves en el apartado correspondiente del Cuaderno de Recogida de Datos electrónico.
- Crear y mantener un archivo con la documentación clínica de los acontecimientos adversos y sospechas de reacciones adversas, con el fin de completar o realizar el seguimiento, en caso necesario.

Obligaciones del PROMOTOR:

- Llevar un registro de todos los acontecimientos adversos y las sospechas de reacciones adversas graves que se produzcan durante el desarrollo del estudio ensayo clínico.
- Realizar las comunicaciones de acontecimientos adversos graves e inesperados establecidos por la legislación vigente (ver epígrafe siguiente).
- El análisis global de los acontecimientos adversos (AA) será descriptivo. Los sumarios de los AA se realizarán por grupo de tratamiento, mostrando cifras y porcentajes de AA registrados de los pacientes.

9.5. Notificación inmediata de acontecimientos adversos graves y reacciones adversas graves e inesperadas.

Los acontecimientos adversos y sospechas de reacciones adversas graves deben recogerse en la sección correspondiente de acontecimientos adversos graves del CRD.

El investigador deberá notificar inmediatamente y antes de 24 horas como máximo al PROMOTOR todo acontecimiento adverso y sospecha de reacción adversa que considere grave ocurrido durante el estudio, esté o no relacionado con los fármacos en investigación.

Cualquier sospecha de reacción adversa grave e inesperada, así como cualquier información de seguridad que pueda alterar la relación beneficio-riesgo, se comunicarán por el PROMOTOR a los Comités Éticos de Investigación Clínica, a la AEMPS y a la Comunidad Autónoma de Madrid (anexo III).

Deberá vigilarse y seguirse a todos los sujetos/pacientes con acontecimientos adversos y reacciones adversas graves para determinar su desenlace, hasta que regresen a las circunstancias basales o hasta que se estabilice su condición.

10. ESTADÍSTICA

10.1. Cálculo del tamaño muestral

El cálculo del tamaño muestral se ha realizado para la variable principal del estudio: intensidad del dolor intraoperatorio medido por una EVA en una escala de 0 a 10.

Los criterios utilizados para el cálculo del tamaño muestral han sido los siguientes:

Grupo de tratamiento	Media esperada	Diferencia esperada en la EVA		Desviación estándar[□]	n
Kalinox®	30mm	-	Pérdidas: 10%	30 mm	32
Lidocaína 1%	45mm	15mm ¹			32
No tratamiento	55mm	25mm ²			33

¹Kalinox vs Lidocaína 1%

²Kalinox vs no tratamiento

*En un análisis bilateral, error $\alpha=0.05$ y error $\beta=0.80$

[□]Sagiv R et al. A new approach to office hysteroscopy compared to traditional hysteroscopy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;108(2):387-92¹³

Tamaño muestral calculado empleando el software Ene 3.0, GlaxoSmithKline S.A.

De acuerdo con estos datos el tamaño muestral necesario se establecerá en 33 pacientes por cada tipo de tratamiento en cada brazo de intervención, es decir 99 pacientes en cada uno de los siguientes tres brazos de intervención del estudio:

Intervención	Kalinox® (n)	Lidocaína 1% (n)	No tratamiento (n)	n (total)
A- Histeroscopia diagnóstica con biopsia de endometrio	33	33	33	99
B- Polipectomía histeroscópica	33	33	33	99
C- Esterilización tubárica mediante dispositivo Essure®.	33	33	33	99
Total				297

10.2. Análisis de los datos

Se realizará un análisis descriptivo de todas las variables:

- Variables cuantitativas: mediante la media y la desviación estándar para las variables continuas (o mediana y rango intercuartílico si la dispersión es grande).
- Variables cualitativas: mediante porcentajes y su intervalo de variación.

La evaluación del efecto analgésico de Kalinox® respecto a la analgesia paracervical y respecto al no tratamiento, se realizará mediante una comparación de medias obtenidas en la EVA. Se obtendrá el intervalo de confianza para el 95% de seguridad en la estimación de la diferencia de medias obtenidas. Adicionalmente, se hallará la significación estadística mediante el test de la t de Student o mediante la U de Mann Whitney, si no siguiera una distribución normal, para la comparación entre dos grupos (Kalinox® vs analgesia con lidocaína al 1% y Kalinox® vs no tratamiento). Para la comparación entre los tres grupos se realizará un test ANOVA de 1 factor, en caso de normalidad de los datos, o el test de Kruskal - Wallis si no se distribuyesen normalmente. Se calculará el riesgo relativo para las variables de seguridad.

La significación estadística se fijará en una $p < 0.05$.

El análisis estadístico será llevado a cabo por la Unidad de Farmacología Clínica del Hospital U. Príncipe de Asturias empleando el paquete estadístico STATA/SE versión 12.

11. ACCESO DIRECTO A LOS DATOS/DOCUMENTOS FUENTE

El promotor garantiza que se especifica en el protocolo que el investigador o la institución permitirán el acceso directo a los datos o documentos fuente para la realización de la monitorización, la auditoría, la revisión por el CEIC, así como la inspección del ensayo por las autoridades sanitarias.

12. CONTROL Y GARANTÍA DE CALIDAD

Al firmar el Compromiso del Investigador del presente ensayo, el investigador acepta permitir la monitorización, auditoría, revisión por el Comité Ético de Investigación Clínica e inspección por las autoridades competentes de los documentos y procedimientos relacionados con el ensayo, y facilitar acceso directo a todos los datos y documentos originales relacionados con el estudio.

El investigador facilitará al PROMOTOR la documentación del estudio con prontitud y en su totalidad previa petición y además la documentación estará disponible en el centro del investigador a petición para inspección, copia, revisión y auditoría en momentos razonables por parte de representantes del PROMOTOR o de cualquier organismo regulador. El investigador acepta tomar con prontitud las medidas razonables solicitadas por el PROMOTOR como consecuencia de una auditoría para solventar deficiencias en la documentación del estudio y en las hojas de trabajo/cuadernos de recogida de datos.

El investigador informará sin dilación al PROMOTOR de cualquier inspección de las autoridades sanitarias realizada para este estudio.

Las personas excluidas de la realización o intervención en estudios clínicos por cualquier juez u organismo regulador no podrán realizar ni intervenir en este estudio. El investigador informará inmediatamente por escrito al PROMOTOR si alguna persona implicada en el estudio está excluida, pendiente de exclusión o, en opinión del investigador, amenazada de la misma. Este estudio será monitorizado por la Unidad de Farmacología Clínica del HUPA.

13. ÉTICA

Este ensayo clínico ha sido diseñado siguiendo los principios éticos del Informe Belmont (respeto por las personas, justicia, no maleficencia, beneficencia) y la Declaración de Helsinki actualizada en 2013. El ensayo clínico será realizado de tal modo que se asegure que los datos son fiables y que se protegen los derechos y la integridad de los sujetos, manteniendo la confidencialidad de sus datos. Se solicitará el *consentimiento informado* firmado a todos los pacientes, antes de realizar cualquier intervención, para su participación en este estudio después de haber leído la *hoja informativa* (Anexo IV) y haberle dado tiempo suficiente para meditar su decisión. Se les informará que pueden revocar el consentimiento otorgado, sin necesidad de dar ninguna explicación. En el ensayo no se incluirán menores ni personas incapaces para otorgar el consentimiento informado. Los riesgos a los que se someterán los pacientes son los propios de la práctica asistencial habitual. A los pacientes no se les privará, por su participación en el ensayo, de los medicamentos y tratamiento que necesiten.

No existirá compensación económica alguna ni al grupo investigador ni a los pacientes.

Se manejarán los datos de carácter personal de los pacientes en todo el proceso asistencial, pero no se incorporarán al Cuaderno de Recogida de Datos. En dicho

cuaderno solo se utilizará un código alfanumérico aleatorio que se otorgará en el momento de la aleatorización. La referencia cruzada entre la identidad del paciente y el código sólo estará disponible para el investigador principal del proyecto y será custodiada por él. La información que se obtenga en el curso de esta investigación no será usada para ningún otro propósito fuera de este estudio sin el consentimiento expreso del paciente. Al paciente se le informará de los derechos que le asisten, según la Ley orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal.

Se permitirán las monitorizaciones, auditorias, revisiones del CEIC e inspecciones reguladoras relacionadas con el ensayo, facilitando el acceso directo a los documentos / datos originales.

Este estudio no ocasionará gastos adicionales a las instituciones ya que las intervenciones serán efectuadas dentro de la práctica clínica habitual. Los investigadores declaran no poseer conflictos de interés.

El promotor se compromete a publicar los resultados del ensayo tanto si fueran positivos como si fueran negativos.

14. MANEJO DE LOS DATOS Y ARCHIVO DE LOS REGISTROS

Se manejarán los datos de carácter personal de los pacientes en todo el proceso asistencial, pero no se incorporarán al Cuaderno de Recogida de Datos (anexo V). En dicho cuaderno solo se utilizará un código alfanumérico aleatorio que se otorgará en el momento de la aleatorización. La referencia cruzada entre la identidad del paciente y el código sólo estará disponible para el investigador principal del proyecto y será custodiada por él. La información que se obtenga en el curso de esta investigación no será usada para ningún otro propósito fuera de este estudio sin el consentimiento expreso del paciente. Al paciente se le informará de los derechos que le asisten, según la Ley orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal.

15. FINANCIACIÓN Y SEGUROS

Se ha contratado una póliza de seguro de responsabilidad civil con ALLIANZ Seguros, en los términos que establece el RD 223/2004, que regula los ensayos clínicos con medicamentos. (Anexo VI).

16. POLÍTICA DE PUBLICACIÓN

De acuerdo con el RD 223/2004 el PROMOTOR se compromete a la publicación de los resultados del estudio, tanto positivos como negativos.

Las publicaciones que se deriven del estudio deben incluir la aportación del investigador y del personal del PROMOTOR. Tal aportación se reflejará en la autoría de la

publicación, y siempre que sea posible se establecerá un acuerdo preliminar respecto a la estrategia para el orden de los nombres de los autores antes de la realización del estudio.

El PROMOTOR deberá tener la oportunidad de revisar todos los resúmenes, manuscritos o presentaciones relativas a este estudio 60 días antes de su envío para publicación/presentación.

Toda la información identificada por el PROMOTOR como confidencial deberá eliminarse antes de enviar el manuscrito. La revisión del PROMOTOR podrá acelerarse para cumplir las normas de la publicación.

Formulario de notificación de reacción adversa grave e inesperada ocurrida en España.

NOTIFICACION DE SOSPECHA DE REACCION ADVERSA PARA MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN Notificación realizada a Eudravigilance <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	CODIGO DE PROTOCOLO (promotor)..... N° EUDRACT/ N° Protocolo AEMPS..... PACIENTE N°	N° NOTIFICACION (Promotor) N° NOTIFICACION
--	---	---

INFORMACION SOBRE LA REACCIÓN ADVERSA

1a. PAÍS	2. FECHA DE NACIMIENTO	2a. EDAD	3. SEXO	3a. PESO	3b. TALLA	4-6. FECHA DE INICIO DE LA REACCIÓN
	DÍA MES AÑO		<input type="checkbox"/> HOMBRE <input type="checkbox"/> MUJER			DÍA MES AÑO
7. DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN ADVERSA (Incluyendo resultados relevantes de exploración o de laboratorio, y la fecha de finalización, si procede).						8-13b. CRITERIOS DE GRAVEDAD/ DESENLACE <input type="checkbox"/> FALLECIMIENTO <input type="checkbox"/> LA VIDA DEL PACIENTE HA ESTADO EN PELIGRO <input type="checkbox"/> HOSPITALIZACIÓN <input type="checkbox"/> PROLONGACIÓN HOSPITALIZACIÓN <input type="checkbox"/> INCAPACIDAD PERMANENTE O SIGNIFICATIVA <input type="checkbox"/> RA CLINICAMENTE RELEVANTE Desenlace <input type="checkbox"/> PERSISTENCIA DE LA RA <input type="checkbox"/> RECUPERACIÓN SIN SECUELAS <input type="checkbox"/> RECUPERACIÓN CON SECUELAS <input type="checkbox"/> DESCONOCIDO

II. INFORMACION DEL MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN

14. MEDICAMENTO SOSPECHOSO	15. DOSIS DIARIA	16. VÍA	17. ENFERMEDAD EN ESTUDIO	18. FECHAS DE INICIO FINAL	19. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO
20. ¿REMITIÓ LA REACCIÓN AL SUSPENDER LA MEDICACIÓN? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE		20a. ¿REMITIÓ LA REACCIÓN AL REDUCIR LA DOSIS? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE		21. ¿REAPARECIÓ LA REACCIÓN AL ADMINISTRAR DE NUEVO LA MEDICACIÓN? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE	

III. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES E HISTORIA CLÍNICA

22. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES (Márquese con un asterisco el o los medicamentos sospechosos)	22a. DOSIS DIARIA	22b. VÍA	22c. FECHAS DE INICIO FINAL	22d. MOTIVO DE LA PRESCRIPCIÓN

23. DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLÍNICA (ej. diagnósticos, alergias, embarazos, etc.)

IV. INFORMACION SOBRE PROMOTOR E INVESTIGADOR

24a. NOMBRE Y DIRECCION DEL PROMOTOR		24b. NOMBRE Y DIRECCION DEL INVESTIGADOR	
24c. CODIGO DE LABORATORIO (N° AEMPS)	25a. TIPO DE INFORME <input type="checkbox"/> INICIAL <input type="checkbox"/> SEGUIMIENTO	24c. TECNICO DEL PROMOTOR QUE INFORMA NOMBRE: TELEFONO: FIRMA:	
24e. FECHA DEL INFORME	24f. FECHA DE ENTRADA AEM	25b. SE ADJUNTA INFORME COMPLEMENTARIO	

INSTRUCCIONES GENERALES

1. Este formulario se utilizará solamente para comunicar las sospechas de reacciones adversas (RA) graves e inesperadas que ocurran con medicamentos en investigación.
2. Las sospechas de RA mortales o que entrañen riesgo vital (aquellas que de no haber mediado una intervención terapéutica inmediata hubieran supuesto la muerte del paciente) se comunicarán en el plazo máximo de 7 días naturales; si no se dispusiera de toda la información, ésta podrá completarse en el plazo adicional de 8 días. Las demás sospechas de RA graves e inesperadas se comunicarán en el plazo máximo de 15 días.
3. Cuando el espacio disponible sea insuficiente, se añadirá una hoja de información adicional, correctamente identificada con el nombre del promotor y el número asignado a la notificación. En dicha información podrá hacerse constar la evaluación de la causalidad realizada por el técnico que informa.

INSTRUCCIONES ESPECÍFICAS

- Ø. El código de protocolo es el asignado por el promotor para identificar el ensayo. El número de notificación del promotor es el que éste utiliza para su archivo. Cuando se trate de información de seguimiento se utilizará el mismo número o bien, si se modifica, se indicará el número de la notificación inicial. Se dejará sin rellenar el espacio “Nº de notificación” que aparece sombreado.
2. La edad se pondrá en años, meses, semanas o días según convenga, pero siempre indicándolo. Si no se conoce con precisión la edad debe referirse, al menos, el grupo de edad al que pertenece (p. ej.: lactante, niño, adolescente, adulto, anciano).
7. Se describirá la RA en forma completa, indicando la fecha de finalización de la misma e incluyendo los resultados de las exploraciones complementarias o pruebas de laboratorio que se consideren de interés. A esta notificación podrán acompañarse cuantos informes se estimen convenientes para la adecuada interpretación del cuadro clínico sospechoso de ser una reacción adversa.
- 8-13. Las categorías no son mutuamente excluyentes. La asistencia en un Servicio de Urgencias de un Hospital inferior a 24 horas, no se considerará hospitalización.
14. Los medicamentos en investigación se identificarán a ser posible por su nombre genérico (DOE o DCI), indicando cuando esté disponible el nombre comercial, o en su defecto, por el nombre propuesto o código de laboratorio para el producto.
15. En caso de que la administración no sea diaria se intentará describirla con alguna de las siguientes posibilidades: cíclica, semanal, mensual, anual o número de veces que se ha utilizado (poniendo en este caso la dosis de cada toma, no la total).
17. Se hará constar el proceso patológico del paciente al que va destinado el producto en investigación, o bien “voluntario sano” en caso de tratarse de tal.
19. Se hará constar la duración del tratamiento hasta el inicio de la reacción adversa.
22. Se indicará explícitamente si no se han tomado fármacos concomitantes. En el caso de considerar sospechoso alguno o algunos de los fármacos concomitantes se marcarán con un asterisco (p.ej.: * AMOXICILINA). Se excluirán los medicamentos utilizados para tratar la reacción adversa.

Anexo 6. Presentación oral de los resultados preliminares del presente estudio en el 24 Congreso Anual de la “European Society of Gynecological Endoscopy”, Budapest 2015.



**INHALATORY ANALGESIA WITH NITROUS OXIDE IN
HYSTEROSCOPIC POLYPECTOMY: RANDOMISED
CONTROLLED CLINICAL TRIAL**

**CRISTINA DEL VALLE RUBIDO,
JUAN ANTONIO SOLANO CALVO**

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY DEPARTMENT
HOSPITAL UNIVERSITARIO PRÍNCIPE DE ASTURIAS
ALCALÁ DE HENARES, MADRID, SPAIN
8TH OCTOBER 2015



Universidad
de Alcalá

Introduction

- Office hysteroscopy in outpatient clinic represents an advance from operative hysteroscopy.
- Painful procedure → Need for analgesia.
- Previously used analgesics: NSAIDs, topical cervical/vaginal anesthetic, para/intracervical infiltration... and non-pharmacological methods.
- Nitrous Oxide is an inhalatory analgesic that has been safely used for other medical procedures but not for hysteroscopy up to date.

Painful procedures in which NO is being safely used:

Adults

Labor
Bone marrow aspiration
Venous cannulation
Urethral catheterization
Percutaneous Liver biopsy
Femur fracture
Prostatic transrectal biopsy
Flexible bronchoscopy
Cytoscopy
Colonoscopy
Transesophageal echocardiography
Ulcer debridement in elderly patients

Children

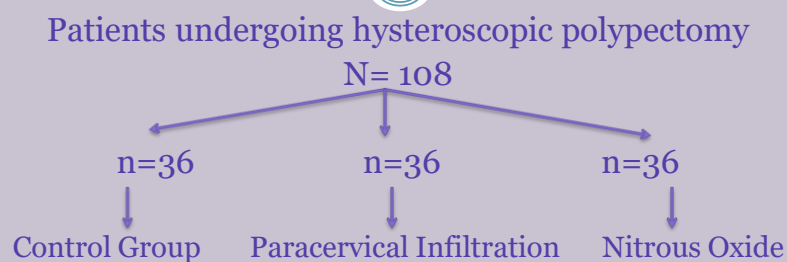
Venous cannulation
Urethral catheterization
Laceration repair
Fracture manipulation

Objective

To compare pain produced by hysteroscopic polypectomy in :

- A. Control Group
- B. Paracervical Local Anesthesia
- C. Inhalatory Analgesia with Nitrous Oxide.

Materials & Methods

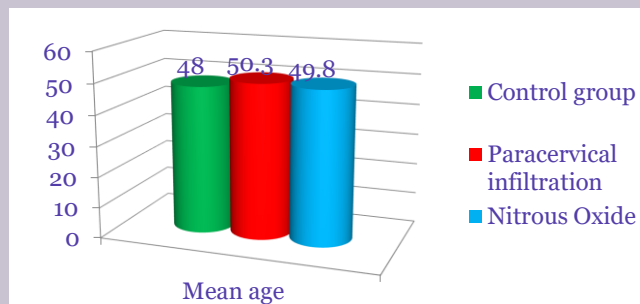


Randomized clinical trial

Material & Methods

- Instruments:
 1. Karl-Storz ® double-way 3.5mm hysteroscope with 0.9% saline solution irrigation
 2. Karl- Storz® scissors
 3. Versapoint® Twizzle 5Fr electrode
 4. Smith & Nephew ® Truclear System morcellator
- Pain assessed by Visual Analogical Scale (VAS) from 0 to 10.
- Test statistics and p values have been estimated using SPSS 15.0.
- Other data: complications, tolerance to pain, grade of satisfaction and descriptive statistic data.
- Stratified statistical analysis performed in the groups of pre and post- menopausal, nulliparous and multiparous women.

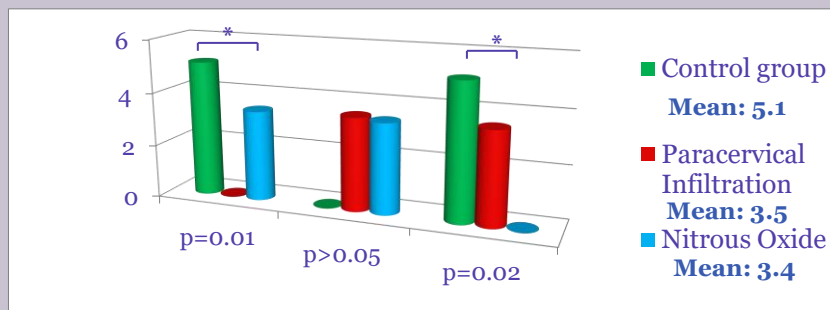
Results



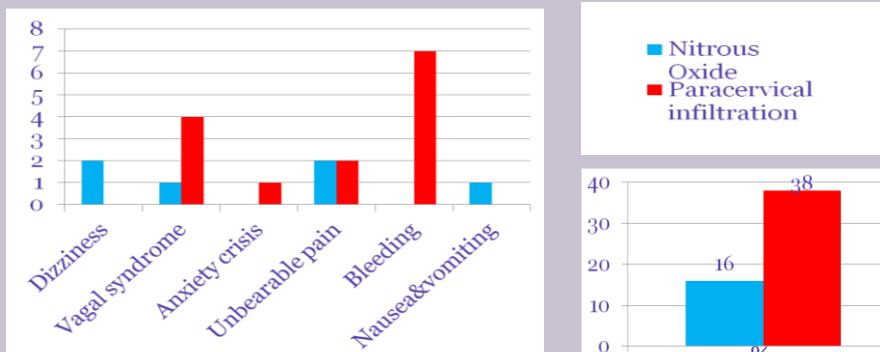
$P > 0.05 \rightarrow$ No statistically significant differences of mean age.

Results

PAIN perceived by the patients, assessed by VAS (0-10):

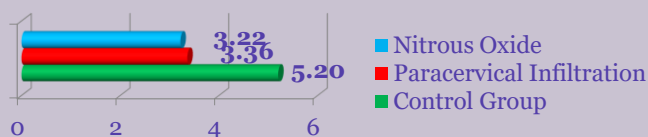


Complications

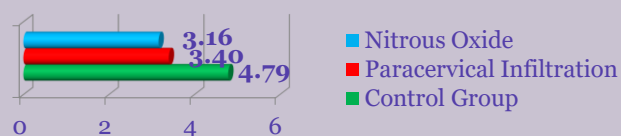


Results

Premenopausal women (p<0.01)



Multiparous women (p=0.02)



No differences observed between treatments in nulliparous or postmenopausal women

Conclusions

- Hysteroscopic polypectomy is a painful procedure.
- Both **Nitrous Oxide** and **Paracervical Infiltration** are useful in relieving pain vs. Control Group, but there are **no significant differences** between them.
- **Paracervical Infiltration** has a **higher incidence of complications** than Nitrous Oxide.
- This could make the use of **Nitrous Oxide** more advisable for hysteroscopy

Anexo 7. Ficha técnica de lidocaína Normon® solución inyectable

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

LIDOCAÍNA NORMON 1% Solución inyectable EFG

LIDOCAÍNA NORMON 2% Solución inyectable EFG

LIDOCAÍNA NORMON 5% Solución inyectable EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de LIDOCAÍNA NORMON 1% contiene: Lidocaína (DOE) hidrocloreto, 10 mg/ml
(100 mg por ampolla de 10 ml).

Excipientes: Sodio (como cloruro de sodio) 28 mg/ampolla.

Cada ml de LIDOCAÍNA NORMON 2% contiene: Lidocaína (DOE) hidrocloreto, 20 mg/ml
(200 mg por ampolla de 10 ml ó 100 mg por ampolla de 5 ml).

Excipientes: Sodio (como cloruro de sodio) 10,4 mg/por ampolla de 5 ml.

Sodio (como cloruro de sodio) 20,8 mg/por ampolla de 10 ml.

Cada ml de LIDOCAÍNA NORMON 5% contiene: Lidocaína (DOE) hidrocloreto, 50 mg/ml
(500 mg por ampolla de 10 ml).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Es una solución anestésica local para uso en anestesia por infiltración y bloqueos de nervios.

4.2. Posología y forma de administración

Adultos:

La dosis se ajusta según la respuesta del paciente y el lugar de administración. Debe administrarse la menor concentración y la dosis más pequeña que produzca el efecto requerido. La dosis máxima para adultos sanos no debe sobrepasar los 200 mg.

Niños:

La dosis máxima en niños no se ha establecido de forma consistente. La dosis de lidocaína deberá individualizarse para cada paciente pediátrico basándose en su edad y peso. La dosis máxima recomendada es 3-5 mg/kg. Para prevenir la toxicidad sistémica siempre debe usarse la concentración efectiva más baja y la menor dosis efectiva.

Los pacientes ancianos o debilitados pueden ser más sensibles a las dosis estándar, con un riesgo aumentado y de mayor gravedad de reacciones tóxicas de los sistemas nervioso central y cardiovascular. No se recomienda disminuir la dosis de lidocaína ya que podría llevar a una anestesia insuficiente.

Las dosis recomendadas de lidocaína (sin adrenalina) en adultos, obtenidas de los textos estándar, se muestran en la tabla 1, aunque pueden usarse otros volúmenes y concentraciones siempre que no se excedan las dosis máximas. En algunos casos, será necesario diluir la concentración disponible con solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% para obtener la concentración final requerida. La solución diluida debe prepararse inmediatamente antes de su uso.

Tabla 1: Dosis recomendadas en adultos

Procedimiento	Lidocaína hidrocloreto (sin adrenalina)		
	Conc. (%)	Vol (ml)	Dosis total (mg)
Bloqueo de nervios periféricos, por ej.			
Braquial	1,5	10-13	150-195
Dental	2	1-5	20-100
Bloqueo (anestesia) Epidural, por ej.			
Lumbar	2	10	200
Caudal	1,5	10-13	150-195

Para preparar una solución de lidocaína hidrocloreto al 1,5%, debe diluirse lidocaína hidrocloreto 2% en una jeringuilla con cloruro sódico 0,9%: 3 unidades (ml) de lidocaína hidrocloreto 2% con 1 unidad (ml) de cloruro de sodio 0,9%.

Forma de administración:

LIDOCAÍNA NORMON 1% Solución inyectable está destinada a la administración intradérmica, subcutánea, epidural, periarticular, intraarticular o perineural.

LIDOCAÍNA NORMON 2% Solución inyectable y LIDOCAÍNA NORMON 5% Solución inyectable están destinadas a la administración intradérmica, subcutánea, epidural o perineural.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a la lidocaína hidrocloreto, anestésicos de tipo amida o a cualquiera de los excipientes.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Como otros anestésicos locales, la lidocaína debe usarse con precaución en pacientes con epilepsia, hipovolemia, bloqueo auriculoventricular u otros trastornos de la conducción, bradicardia o función respiratoria deteriorada. La lidocaína se metaboliza en el hígado y debe administrarse con precaución en pacientes con la función hepática deteriorada. La vida media plasmática de la lidocaína puede prolongarse en condiciones en que se reduce el flujo sanguíneo hepático, tales

como fallo cardíaco y circulatorio. Los metabolitos de la lidocaína pueden acumularse en pacientes con deterioro renal.

Cuando se administran anestésicos locales debe disponerse de instalaciones para la reanimación.

Se informa a los deportistas que LIDOCAÍNA NORMON contiene un componente que puede establecer un resultado analítico de control de dopaje como positivo.

LIDOCAÍNA NORMON 1% Solución inyectable: Este medicamento contiene 1.2 mmol (28 mg) de sodio por ampolla, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

LIDOCAÍNA NORMON 2% Solución inyectable: Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por ampolla, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La cimetidina y el propranolol pueden reducir el metabolismo de la lidocaína absorbida en la circulación. La eliminación se retrasará aumentando el riesgo de efectos indeseables. El uso concomitante de beta-bloqueantes, antiarrítmicos o fenitoina intravenosa puede provocar un efecto depresor cardíaco adicional. Se ha descrito toxicidad de la lidocaína en pacientes que estaban recibiendo mexiletino, disopiramida o procainamida.

Se ha demostrado que el uso concomitante de bupivacaina aumenta la concentración libre de lidocaína.

4.6. Embarazo y lactancia

Debe tenerse cuidado cuando se prescribe a mujeres embarazadas, especialmente durante los primeros meses del embarazo cuando tiene lugar la máxima organogénesis. Los datos en un número limitado de mujeres embarazadas no mostraban evidencia de anomalías congénitas. En estudios en animales se observaron algunas evidencias de cambios de conducta nerviosa pero sin efectos teratogénicos.

En obstetricia la lidocaína no debe usarse en concentraciones mayores del 1%.

La anestesia epidural está contraindicada en obstetricia con amenaza o existencia de hemorragias.

La lidocaína cruza la placenta rápidamente. En neonatos con niveles plasmáticos elevados, la lidocaína puede provocar depresión del SNC y un coeficiente Apgar disminuido.

El uso de lidocaína en el bloqueo paracervical puede llevar a taquicardia fetal o bradicardia en un 20-30% de los pacientes. La inyección accidental en el subcutis fetal durante el bloqueo nervioso paracervical es un riesgo de amenaza para la vida del neonato, que conduce a apnea, hipotonía y convulsiones.

Aunque la lidocaína pasa a la leche materna, es improbable que se produzca un riesgo para los niños si se administra a dosis terapéuticas.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

En función de la dosis, los anestésicos locales pueden tener un efecto muy débil sobre la función mental y pueden perjudicar temporalmente la locomoción y la coordinación.

4.8. Reacciones adversas

Al igual que otros anestésicos locales, las reacciones adversas a la lidocaína son raras y normalmente se producen como resultado de concentraciones sanguíneas excesivamente elevadas debidas a inyección intravascular inadvertida, dosis excesivas, rápida absorción o, ocasionalmente, a hipersensibilidad, idiosincrasia o tolerancia disminuida por parte del paciente. En estos casos se presentan efectos sistémicos relacionados con el sistema nervioso central (SNC) y/o el sistema cardiovascular.

Las reacciones cardiovasculares son depresoras y pueden caracterizarse por vasodilatación periférica, hipotensión, depresión miocárdica, bradicardia y posible paro cardíaco. La hipotensión también puede ocurrir como una respuesta al bloqueo de nervios centrales.

Las reacciones del SNC son excitatorias y/o depresoras. Los síntomas iniciales de toxicidad son sensaciones de vértigo, entumecimiento de los labios y la lengua, zumbidos, mal funcionamiento de la oída y dislalia. Otros síntomas subjetivos del SNC incluyen desorientación y sensación ocasional de amodorramiento. Los signos objetivos de toxicidad en el SNC son normalmente excitatorios e incluyen temblores, contracciones musculares que inicialmente se producen en los músculos de la cara y de las partes distales de las extremidades. Finalmente se presentan convulsiones generalizadas de naturaleza tónico-clónica. Si se administra una dosis suficientemente elevada los signos iniciales de excitación del SNC son rápidamente seguidos por un estado de depresión generalizada del SNC. Cesa la actividad convulsiva y puede presentarse una depresión respiratoria que puede conducir finalmente a un paro respiratorio.

Las reacciones alérgicas son muy raras. Pueden caracterizarse por lesiones cutáneas, urticaria, edema o reacciones anafilácticas. La detección de la sensibilidad mediante test cutáneos es de valor dudoso.

La frecuencia relativa de estas reacciones adversas es la siguiente:

FRECUENCIA	TRASTORNOS	EFFECTOS
Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Trastornos cardíacos	Hipotensión, bradicardia (primariamente con anestesia epidural).
Rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Trastornos cardíacos	Depresión del miocardio o paro cardíaco (debida a sobredosificación absoluta o relativa).
	Trastornos del Sistema Nervioso	Pérdida del conocimiento o espasmos. Generales (debidos a sobredosificación absoluta o relativa).
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones alérgicas, en los casos más graves. Shock anafiláctico.

4.9. Sobredosis

El tratamiento del paciente con toxicidad sistémica consiste en detener las convulsiones y asegurar una adecuada ventilación con oxígeno, si es necesario mediante ventilación asistida o controlada.

Por ejemplo, en pacientes adultos, si se presentan convulsiones el paciente debe ser tratado de forma urgente con una inyección intravenosa de tiopentona 100 mg a 200 mg, o diazepam 5 mg a 10 mg. Para la relajación muscular puede usarse succinilcolina i.v. 50 mg-100 mg, siempre que el clínico pueda realizar una intubación endotraqueal y tratar a un paciente totalmente paralizado.

Cuando se han controlado las convulsiones y se ha asegurado una ventilación adecuada de los pulmones, en general no se requiere otro tratamiento. Sin embargo, si existe hipotensión, deberá administrarse un vasopresor (preferiblemente con actividad inotrópica, tal como la epinefrina 5 mg a 10 mg).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Lidocaína, código ATC: N01BB02 –

La lidocaína produce una pérdida reversible de la sensibilidad, impidiendo o disminuyendo la conducción de los impulsos de los nervios sensoriales en las proximidades de su lugar de acción; siendo el lugar primario de acción la membrana celular. La lidocaína bloquea la conducción reduciendo o impidiendo el amplio incremento transitorio de la permeabilidad de las membranas excitables al sodio que se produce normalmente mediante una ligera despolarización de las membranas. Esta acción se debe a su directa interacción con los canales de sodio, cuyo principal mecanismo de acción probablemente está relacionado con la interacción con uno o más de los lugares de unión específicos para los canales de sodio. En general, las pequeñas fibras nerviosas, particularmente las fibras no mielinizadas, se bloquean preferentemente por los anestésicos locales debido a que la longitud crítica sobre la que un impulso puede viajar es más corta que en las fibras largas; por la misma razón, la recuperación es más rápida en las fibras cortas. La actividad de la lidocaína tiene una duración intermedia, que se extiende entre 60 y 120 minutos después de la infiltración local y el bloqueo del nervio.

Además de su acción anestésica local, la lidocaína y los compuestos similares pueden interferir con la función de órganos en los que se produce una conducción o transmisión de impulsos, como los sistemas nervioso central y cardiovascular.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

El compuesto se absorbe fácilmente desde los lugares de inyección, incluyendo el músculo y el tracto gastrointestinal, las membranas mucosas y la piel lesionada; se absorbe poco a través de la piel intacta. Después de una dosis intravenosa, las concentraciones plasmáticas caen rápidamente, con una vida media inicial de menos de 30 minutos y una vida media de eliminación de 1 a 2 horas.

La lidocaína se une a las proteínas plasmáticas en una extensión de aproximadamente el 66%; se une de forma marcada a la α_1 -glicoproteína ácida, una proteína de fase aguda que está elevada en condiciones traumáticas, quirúrgicas o inflamatorias crónicas. La lidocaína cruza la placenta y la barrera hemato-encefálica y se excreta a través de la leche materna.

El metabolismo de primer paso de la lidocaína es rápido y amplio. En los seres humanos se produce una dealquilación a monoetilenglicina xilidida y glicina xilidida y estos metabolitos tienen actividad anestésica local. En los seres humanos aproximadamente el 75% de xilidida se excreta en la orina como el metabolito adicional 4-hidroxi-2,6-dimetilanilina.

La lidocaína pasa a través de la placenta mediante difusión y llega al feto en pocos minutos. La relación de concentraciones séricas feto/maternales es aproximadamente 0,5-0,7 después de administración epidural. Después de infiltración perineal o bloqueo nervioso paracervical se midieron concentraciones claramente mayores en la vena umbilical. Después de la anestesia epidural en la madre, la vida media de eliminación de la lidocaína en el neonato es de aproximadamente 3 horas, después de anestesia por infiltración perineal o bloqueo nervioso paracervical, se detectó lidocaína en la orina del neonato como mínimo durante 48 horas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Se realizaron estudios de toxicidad aguda en diferentes especies animales. Se observaron signos de toxicidad del SNC con síntomas que incluían convulsiones que provocaban la muerte. En seres humanos los primeros signos tóxicos (síntomas cardiovasculares y del SNC, convulsiones) se observaron con concentraciones plasmáticas del orden de 5 µg/ml a 10 µg/ml.

A partir de estudios *in vitro* con dosis elevadas, casi tóxicas, del metabolito 2,6-xilidina, presente en ratas y probablemente también en seres humanos, se obtuvo evidencia de que este metabolito de la lidocaína puede provocar efectos mutagénicos. Un test de AMES con lidocaína daba resultados negativos.

En un estudio de carcinogenicidad de larga duración en ratas, con exposición transplacental y tratamiento post-natal durante 2 años con dosis muy elevadas de 2,6-xilidina, se observaron con este sistema de ensayo de alta sensibilidad la aparición de tumores benignos y malignos,

especialmente en la cavidad nasal (etmoturbinalia). Estos resultados pueden tener su importancia en seres humanos. Por tanto, la lidocaína no debe usarse a dosis elevadas durante largos periodos de tiempo.

Los estudios de toxicidad en la reproducción en ratas, no han identificado ningún efecto teratogénico. La única observación ha sido una reducción del peso del feto; se han descrito algunos efectos sobre el comportamiento en las crías de ratas que han recibido durante el embarazo dosis cercanas a la dosis máxima recomendada en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

LIDOCAÍNA NORMON 1% Solución inyectable y LIDOCAÍNA NORMON 2% Solución inyectable: Cloruro de sodio y agua para inyección.

LIDOCAÍNA NORMON 5% Solución inyectable: Agua para inyección.

6.2. Incompatibilidades

Se produce una precipitación inmediata al mezclarla con metohexital sódico, fenitoina sódica, cefazolina sódica, dacarbazina o anfotericina B.

6.3. Período de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

LIDOCAÍNA NORMON 1%: Envases conteniendo 1 y 100 ampollas cilíndricas de vidrio tipo I.

LIDOCAÍNA NORMON 2%: Envases conteniendo 1 y 100 ampollas cilíndricas de vidrio tipo I.

LIDOCAÍNA NORMON 5%: Envases conteniendo 1 y 100 ampollas cilíndricas de vidrio tipo I.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con las normativas locales.

Producto para un solo uso. Deben desecharse eventuales restos de solución. Inspeccionar visualmente antes de su uso. Utilizar sólo si la solución esta clara y libre de partículas visibles.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS NORMON S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6 - 28760 Tres Cantos- Madrid (ESPAÑA)

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LIDOCAÍNA NORMON 1% Solución inyectable EFG: 69207

LIDOCAÍNA NORMON 2% Solución inyectable EFG: 69208

LIDOCAÍNA NORMON 5% Solución inyectable EFG: 69209

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Agosto de 2007.

Anexo 8. Ficha técnica de óxido nitroso KALINOX®



KALINOX® 170 bar

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

KALINOX® 170 bar, gas para inhalación en bala

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Óxido nitroso - 50% (mol/mol) / Oxígeno - 50% (mol/mol)

(a una presión de 170 bar y 15 °C de temperatura)

Una bala de 5 litros, acondicionada a 170 bar, aporta 1,4 m³

de gas a una presión de 1 bar y 15 °C de temperatura.

Una bala de 11 litros, acondicionada a 170 bar, aporta 3,23 m³

de gas a una presión de 1 bar y 15 °C de temperatura.

Una bala de 15 litros, acondicionada a 170 bar, aporta 4,1 m³

de gas a una presión de 1 bar 15 °C de temperatura.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Gas de inhalación.

4. DATOS CLÍNICOS

a) Indicaciones terapéuticas

Analgesia general en intervenciones dolorosas de corta duración

b) Posología y forma de administración

Posología

El caudal de la mezcla viene determinado por la ventilación espontánea del paciente.

La administración precisa una vigilancia clínica continua del paciente a cargo de una persona dedicada exclusivamente a esta tarea.

La administración de la mezcla debe interrumpirse de inmediato en caso de pérdida del contacto verbal.

La duración de la inhalación de la mezcla depende de la duración de la intervención correspondiente y no debe exceder de 60 minutos seguidos. En caso de repetición diaria, no debe sobrepasar los 15 días consecutivos.

Tras la suspensión de la inhalación, el regreso a la situación inicial es casi inmediato y sin efecto residual.

Forma de administración

La administración debe realizarse en locales adaptados, por facultativos especialistas o diplomados en enfermería específicamente entrenados y cuyos conocimientos se reevalúen periódicamente (ver "Advertencias especiales").

La mezcla se administra por medio de una mascarilla facial adaptada a la morfología del paciente, equipada con una válvula autodesencadenante o con una válvula antirretroceso.

Se concede preferencia a la autoadministración. Con objeto de obtener la colaboración absoluta del paciente, es indispensable explicarle el objetivo y el efecto del tratamiento, así como su modo de administración.

- Utilización en el curso de intervenciones dolorosas: antes de realizar la intervención, debe mantenerse la mascarilla durante un periodo de inducción de 3 minutos. Durante este plazo se mantiene un contacto verbal con el paciente. La persona que vigila la administración da su conformidad para iniciar la intervención. La inhalación se mantiene durante toda la intervención, indicando al paciente que respire normalmente.

Durante la administración, la vigilancia es esencialmente clínica: el paciente debe estar relajado, respirar normalmente y responder a órdenes simples; en caso de que aparezca una sedación intensa con pérdida del contacto verbal, se retirará la mascarilla hasta restablecer el contacto.

CORREO ELECTRÓNICO

Sugerencias_ft@aemps.es

Se atenderán exclusivamente incidencias informáticas sobre la aplicación CIMA (<http://www.aemps.gob.es/cima>)

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID



am

- Utilización en odontología: puede utilizarse una mascarilla nasal o nasobucal según el modo de ventilación del paciente.

En pacientes cuya discapacidad no les permita conservar la mascarilla correctamente colocada, ésta será sujeta por otra persona sin ejercer presión física intensa. Tras un período de inducción de 3 minutos, la intervención puede realizarse ininterrumpidamente si se utiliza una mascarilla nasal o durante períodos de 20 a 30 segundos si se utiliza una mascarilla nasobucal que, en estos casos, se elevará sobre la nariz durante los mencionados períodos.

Al final de la intervención, la mascarilla será retirada y el paciente permanecerá en reposo en el sillón dental durante 5 minutos.

- Utilización en obstetricia: la inhalación debe iniciarse a partir del comienzo de las contracciones, antes de que aparezca el dolor. La parturienta debe respirar normalmente en el curso de la contracción y abstenerse de hiperventilar debido al riesgo de desaturación de oxígeno entre las contracciones. La inhalación se interrumpirá a partir del momento en que disminuya el dolor.

Debido a la posibilidad de desaturación de oxígeno entre las contracciones, en esta indicación es recomendable vigilar continuamente la saturación de oxígeno.

c) Contraindicaciones

- Pacientes que precisan ventilación de oxígeno puro.
- Hipertensión intracraneal.
- Cualquier alteración en el estado de conciencia que impida la colaboración del paciente.
- Neumotórax
- Bulla enfisematosa
- Embolia gaseosa
- Accidente por inmersión
- Distensión gaseosa abdominal
- Traumatismo facial que afecta a la zona de aplicación de la mascarilla.
- Pacientes que recibieron gases del tipo (SF₆, C₃F₈, C₂F₆) utilizados en cirugía oftalmológica, al menos después de 3 meses de la cirugía

d) Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias especiales

La administración debe efectuarse en locales equipados con una fuente de oxígeno y material de aspiración y ventilación artificial (tipo insuflador manual), en presencia de personal entrenado para situaciones de urgencia.

Se han descrito casos de disminución de la fertilidad en personal médico o diplomados en enfermería sometido a exposiciones repetidas y en locales mal ventilados (ver "Datos preclínicos de seguridad"); los locales en los que el producto se utilice frecuentemente deben disponer de una aireación correcta o un sistema de ventilación que permita mantener la concentración de óxido nitroso en el aire ambiente a un nivel inferior a 25 ppm.

La mezcla debe almacenarse y administrarse a una temperatura superior a 0 °C; si la temperatura fuese inferior, podría producirse una separación de ambos gases, con la subsiguiente exposición a un riesgo de hipoxia.

Precauciones especiales de uso

En pacientes tratados con medicamentos depresores del sistema nervioso central, principalmente morfínicos y benzodiacepinas, es mayor el riesgo de somnolencia, desaturación, vómitos y caída tensional; es imprescindible una evaluación y vigilancia a cargo de un médico anestesta o familiarizado con el método.

Tras la suspensión de la administración de la mezcla, y sobre todo si dicha administración ha sido prolongada, los pacientes ambulatorios que deban conducir o manejar máquinas quedarán bajo vigilancia hasta la desaparición de los efectos adversos que eventualmente hayan podido

MINISTERIO DE SANIDAD,
POLÍTICA SOCIAL
E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios



am

aparecer y el regreso al estado de vigilia previo a la administración.

En caso de que la trompa de Eustaquio no sea permeable, puede observarse una otalgia por incremento de la presión en la cavidad timpánica.

e) Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Existe un riesgo de potenciación si se asocia a medicamentos de acción central (opiáceos, benzodiazepinas u otros agentes psicotrópicos).

f) Embarazo y lactancia

Los estudios de experimentación animal han demostrado un efecto teratogénico del óxido nítrico. En clínica, no existen actualmente datos suficientemente pertinentes para evaluar un eventual efecto malformativo o fetotóxico del óxido nítrico cuando se administra durante el embarazo.

En consecuencia, se desaconseja la utilización del óxido nítrico durante el primer trimestre del embarazo.

g) Posología en niños

La utilización es posible en niños de 4 años (edad que permite una cooperación activa).

En niños de menos edad, la administración deberá realizarse por un profesional familiarizado con el método.

h) Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

No se han observado efectos.

i) Reacciones adversas

En el curso del tratamiento pueden aparecer los efectos adversos siguientes: euforia, ensueños, parestias, intensificación de la sedación, sensaciones vertiginosas, náuseas, vómitos, modificación de las percepciones sensoriales, angustia y agitación. Desaparecen en el curso de algunos minutos consecutivos a la suspensión de la inhalación de la mezcla.

En pacientes expuestos en forma crónica a dosis elevadas, pueden aparecer tardíamente trastornos neurológicos de tipo mieloneuropático. En caso de exposiciones prolongadas o repetidas se han descrito anemias megaloblásticas con leucopenias.

j) Sobredosificación

Puede producirse sobredosis en caso de almacenamiento inadecuado a una temperatura inferior a 0 °C; en este caso, ambos gases pueden disociarse exponiendo al paciente al riesgo de sobredosis de óxido nítrico y, en consecuencia, anoxia.

Si apareciese una cianosis en el momento de la administración, sería obligado la suspensión inmediata del tratamiento; si a pesar de ello la cianosis no se desvaneciera muy rápidamente sería preciso ventilar al paciente con un balón manual relleno de aire ambiente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Clase farmacoterapéutica: Analgésico General

Código ATC: NO2

a) Propiedades farmacodinámicas

El óxido nítrico, a la concentración del 50% en la fracción inspirada, posee efecto analgésico con disminución del umbral de percepción de diferentes estímulos dolorosos.

La intensidad del efecto analgésico varía en función del estado psíquico de los sujetos.

A esta concentración, el óxido nítrico no posee efecto anestésico. Produce un estado de sedación consciente: el paciente está relajado, sosegado y mantiene una actitud despegada de su entorno.

b) Propiedades farmacocinéticas

Tanto la absorción como la eliminación del óxido nítrico por vía pulmonar son muy rápidas debido a su escasa solubilidad en la sangre y los tejidos. Esta propiedad explica la rapidez de su efecto analgésico y del restablecimiento del estado inicial tras el cese de la inhalación.

Su eliminación tiene lugar en forma inalterada por vía pulmonar.

La muy intensa difusibilidad del óxido nítrico en los espacios aéreos explica algunas de sus

MINISTERIO DE SANIDAD,
POLÍTICA SOCIAL
E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios



almacenamiento de gases para uso médico y cerrado con llave. Las balas vacías y las balas llenas deben almacenarse por separado. Las balas llenas deben quedar protegidas frente a riesgos de golpes y caídas, fuentes de calor o ignición, materias combustibles y especialmente **del frío**.

En el momento del suministro por el fabricante, la bala debe estar provista de su sistema de garantía de inviolabilidad intacto.

Las balas **llenas** deben estar almacenadas **en posición horizontal** por lo menos durante 48 horas antes de su utilización, a temperaturas comprendidas entre 10 y 30 °C, en el interior de la farmacia y / o en el servicio clínico correspondiente.

La bala debe instalarse en un lugar que permita protegerla frente a los riesgos de golpes, fuentes de calor o ignición y materias combustibles.

Debe mantenerse firmemente amarrada, con los grifos cerrados.

Transporte de las balas llenas

En los establecimientos sanitarios, las balas **llenas** deben transportarse **en posición vertical y amarrarse firmemente** por medio de material apropiado (tipo carretilla provista de cadenas, barreras o anillas), para protegerlas frente a los riesgos de golpes y caídas.

En los vehículos, las balas **llenas** deben transportarse **en posición vertical y amarrarse firmemente**. **Se llama la atención de los servicios de socorro sobre la necesidad de proteger las balas del frío, tanto dentro de los vehículos como en el momento de su uso en el exterior.**

Almacenamiento de las balas vacías

Las balas **vacías** deben mantenerse **en posición vertical**, firmemente amarradas. Los grifos deben estar cerrados.

e) Naturaleza y capacidad del embalaje externo:

Las balas tienen una capacidad de 5 l, 11 l y 15 l.

Las balas son de aluminio y están provistas de un grifo de latón con manorreductor integrado y toma normalizada.

Identificación de las balas por el color utilizado convencionalmente: cuerpo pintado de blanco y ojiva pintada de blanco con una banda horizontal de color azul.

f) Instrucciones para uso, manipulación y eliminación

Las balas de mezcla equimolar "óxido nitroso – oxígeno medicinal" están reservadas exclusivamente para uso médico. **La concentración fraccionaria de oxígeno en el gas inspirado (FiO2) no deberá ser nunca inferior al 21 %.**

Para evitar cualquier incidente, respetar imperativamente las consignas siguientes:

- El personal usuario debe estar entrenado para la manipulación de gases a presión.
- Abstenerse de utilizar cualquier bala sospechosa de haber estado expuesta a una temperatura negativa (ver 6.d).
- Tras la acometida, seguir las instrucciones indicadas en el etiquetado.
- No utilizar ningún elemento intermedio que permita empalmar dos dispositivos que no encajen.
- Abstenerse de manipular una bala cuyo grifo no esté protegido por un capuchón.
- Manipular los dispositivos de empalme con las manos limpias y sin grasa, en el momento de su acometida (sin guantes ni alicates).
- Amarrar las balas con un medio apropiado (cadenas, ganchos de amarre, etc.), con objeto de mantenerlas **en posición vertical** y evitar toda caída intempestiva.
- Nunca forzar una bala en un soporte donde entre difícilmente.
- Nunca levantar la bala por su grifo.
- Nunca forzar el grifo en el momento de abrirlo ni abrirlo a tope.
- **No fumar.**
- **Abstenerse de aproximar una llama.**
- **No engrasar.**

MINISTERIO DE SANIDAD,
POLÍTICA SOCIAL
E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios



IMPORTANTE:

- Nunca introducir este gas en un aparato del que pudiera sospecharse que contuviese sustancias combustibles, especialmente sustancias grasas.
- Nunca limpiar con productos combustibles, especialmente sustancias grasas, los aparatos que contengan este gas, las válvulas, juntas, dispositivos de cierre así como los circuitos.
- No aplicar sustancias grasas (vaselina, pomadas, etc.) en la cara de los pacientes.
- No utilizar dispositivos pulverizadores (laca, desodorante, etc.) ni disolventes (alcohol, bencina, etc.) sobre el material ni en su proximidad.
- **No intentar arreglar un grifo defectuoso.**
- No trasvasar gas a presión de una bala a otra.
- En caso de fuga, cerrar el grifo que presente el fallo de estanqueidad. Ventilar intensamente el local y evacuarlo. Nunca debe utilizarse una bala con un fallo de estanqueidad.
- En caso de escarcha en la bala, abstenerse de utilizarla y devolverla.
- Proceder a una ventilación en el lugar de utilización (local, vehículo, etc.) en caso de uso prolongado y asegurarse de la posibilidad de evacuar los gases en caso de accidente o fuga intempestiva. El Valor Límite Medio de Exposición del óxido nítrico se ha establecido en 25 ppm con respecto a la exposición del personal.
- En caso de incendio, el riesgo de toxicidad aumenta por la formación de vapores nitrosos.

g) Nombre o razón social y domicilio permanente o sede social del titular de la autorización

AIR LIQUIDE Santé INTERNATIONAL
10 Rue Cognacq-Jay
75341 PARIS Cedex 07

7. FECHA DE PRIMERA AUTORIZACIÓN DE PUESTA EN EL MERCADO / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:

8. NÚMERO(S) DEL REGISTRO:

FTK170b Rev.1

MINISTERIO DE SANIDAD,
POLÍTICA SOCIAL
E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

Anexo 9. Análisis del ensayo clínico por intención de tratar

Tabla 1. Características demográficas

		Analgesia paracervical 1% (n=36)	Óxido nitroso (n=36)	Grupo control (n=37)	Total (n=109)
Aleatorización (%)					
	Polipectomía	36	36	37	109
Edad, en años					
	Media (DE)	50.3 (12.9)	49.8 (12.7)	48.2 (11.5)	49.4 (12.3)
	Mediana (RIQ)	50.0 (16.5)	48.0 (11.5)	46.0 (11)	48.0 (13)
	IC (95%)	(46.0 – 54.7)	(45.5 – 54.1)	(44.4 – 52.0)	(47.1 – 51.8)
	(Min, Máx)	(30, 82)	(33, 92)	(23, 74)	(23, 92)
	Kruskal-Wallis rank test				p=0.85
Nivel de estudios (%)					
	Primarios	21 (58.3)	16 (44.4)	14 (37.8)	51 (46.8)
	Secundarios	8 (22.2)	8 (22.2)	13 (35.1)	29 (26.6)
	Superiores	7 (19.4)	12 (33.3)	10 (27.0)	29 (26.6)
	Pearson's chi2				p=0.34
Pre- postmenopausia (%)					
	Premenopausia	22 (61.1)	24 (66.7)	25 (67.6)	71 (65.1)
	Postmenopausia	14 (38.9)	12 (33.3)	12 (32.4)	38 (34.9)
	Pearson's chi2				p=0.82
Gestaciones (número)					
	Mediana (RIQ)	2 (2)	2 (1.5)	2 (1)	2 (1)
	(Min, Máx)	(0, 11)	(0, 8)	(0, 5)	(1, 27)
	Kruskal-Wallis rank test				p=0.60
Número de partos vaginales					
	n	25	25	26	76
	Missing	3	2	3	8
	Mediana	2 (2)	2 (0)	2 (1)	2 (1)
	(Min, Máx)	(1, 4)	(1, 4)	(1, 4)	(1, 4)
	Kruskal-Wallis rank test				p=0.47
Partos vaginales (2 categorías, %)					
	No	11 (30.6)	11 (30.6)	11 (29.7)	33 (30.3)
	Sí	25 (69.4)	25 (69.4)	26 (70.3)	76 (69.7)
	Pearson's chi2				p=1

Antecedentes (%)					
	Factores de riesgo de patología endometrial	4 (11.1)	1 (2.78)	1 (2.70)	6 (5.50)
	Infertilidad	1 (2.78)	0	0	1 (0.92)
	Ninguno	30 (83.3)	34 (94.4)	34 (91.9)	98 (89.9)
	Tamoxifeno	1 (2.78)	0	1 (2.70)	2 (1.83)
	Tratamiento previo por HUA	0	1 (2.78)	1 (2.70)	2 (1.83)
	Fisher's exact				p=0.45
Analgesia previa crónica (%)					
	No	30 (83.3)	34 (94.4)	34 (91.9)	98 (89.9)
	Sí	6 (16.7)	2 (5.56)	3 (8.11)	11 (10.1)
	Fisher's exact				p=0.32
Tipo analgesia previa crónica (%)					
	AINes solos o combinados	3 (8.33)	2 (5.56)	2 (5.41)	7 (6.42)
	Otros analgésicos no opioides	1 (2.78)	1 (2.78)	0	2 (1.83)
	Fisher's exact				p=0.84
Histeroscopias previas (%)					
	No	31 (86.1)	32 (88.9)	29 (78.4)	92 (84.4)
	Sí	5 (13.9)	4 (11.1)	8 (21.6)	17 (15.6)
	Pearson's chi2				p=0.44
Tipo analgesia previa crónica (%)					
	AINes solos o combinados	3 (8.33)	2 (5.56)	2 (5.41)	7 (6.42)
	Otros analgésicos no opioides	1 (2.78)	1 (2.78)	0	2 (1.83)
	Fisher's exact				p=0.84
Histeroscopias previas (%)					
	No	31 (86.1)	32 (88.9)	29 (78.4)	92 (84.4)
	Sí	5 (13.9)	4 (11.1)	8 (21.6)	17 (15.6)
	Pearson's chi2				p=0.44

Tabla 2. Características quirúrgicas

		Lidocaína 1% (n=36)	N2O2 (n=36)	Sin analgesia (n=37)	Total (n=109)
Presión					
	n	36	34	36	106
	Missing	0	2	1	3
	Media (\pm SD)	81.0 (8.0)	80.9 (7.2)	81.3 (13.8)	81.0 (10.0)
	IC 95%	(78.3 – 83.7)	(78.4 – 83.4)	(76.6 – 85.9)	(79.1 – 83.0)
	Mediana (RIQ)	80 (15)	80 (15)	80 (5)	80 (15)
	(Min, Max)	(70, 100)	(70, 100)	(70, 150)	(70, 150)
	Kruskall-Wallis rank test				p=0.65
Tiempo del procedimiento en minutos					
	n	32	34	36	102
	Missing	4	2	1	7
	Media (\pm SD)	11.3 (4.9)	9.85 (4.6)	9.47 (4.5)	10.2 (4.7)
	IC 95%	(9.56 – 13.1)	(8.23 – 11.5)	(7.96 – 11.0)	(9.26 – 11.1)
	Mediana (RIQ)	10 (7)	10 (10)	10 (7)	10 (10)
	(Min, Max)	(5, 25)	(4, 20)	(3, 20)	(3, 25)
	Kruskall-Wallis rank test				p=0.23
Sat. O2 - Pre					
	Media (\pm SD)	98.4 (0.73)	98.4 (0.84)	98.6 (0.69)	98.5 (0.75)
	IC 95%	(98.1 – 98.6)	(98.2 – 98.7)	(98.3 – 98.8)	(98.3 – 98.6)
	Mediana (RIQ)	98.5 (1)	99 (1)	99 (1)	99 (1)
	(Min, Max)	(96, 99)	(95, 99)	(96, 99)	(95, 99)
	Kruskall-Wallis rank test				p=0.45
Sat. O2 - Intra					
	Media (\pm SD)	98.5 (0.88)	98.6 (0.80)	98.8 (0.53)	98.6 (0.75)
	IC 95%	(98.2 – 98.8)	(98.3 – 98.9)	(98.6 – 99.0)	(98.5 – 98.8)
	Mediana (RIQ)	99 (1)	99 (1)	99 (0)	99 (1)
	(Min, Max)	(95, 99)	(95, 99)	(97, 99)	(95, 99)
	Kruskall-Wallis rank test				p=0.34

		Lidocaína 1% (n=36)	N2O2 (n=36)	Sin analgesia (n=37)	Total (n=109)
Sat. O2 - Post					
	n	34	36	37	107
	Missing	2	0	0	2
	Media (\pm SD)	98.5 (0.66)	98.3 (1.04)	98.8 (0.49)	98.5 (0.78)
	IC 95%	(98.2 – 98.7)	(98.0 – 98.7)	(98.6 – 98.9)	(98.4 – 98.7)
	Mediana (RIQ)	99 (1)	99 (1)	99 (0)	99 (1)
	(Min, Max)	(96, 99)	(95, 99)	(97, 99)	(95, 99)
	Kruskall-Wallis rank test				p=0.04
Frec. card - Pre					
	Media (\pm SD)	82.6 (16.3)	82.9 (12.9)	81.3 (14.8)	82.2 (14.6)
	IC 95%	(77.1 – 88.1)	(78.5 – 87.2)	(76.3 – 86.2)	(79.5 – 85.0)
	Mediana (RIQ)	79.5 (20.5)	80 (12)	80 (19)	80 (18)
	(Min, Max)	(55, 120)	(53, 119)	(45, 116)	(45, 120)
	Kruskall-Wallis rank test				p=0.93
Frec. card. - Intra					
	Media (\pm SD)	75.8 (12.9)	75.8 (12.3)	75.4 (13.4)	75.7 (12.8)
	IC 95%	(71.4 – 80.2)	(71.7 – 80.0)	(71.0 – 79.9)	(73.3 – 78.1)
	Mediana (RIQ)	75 (14.5)	75.5 (14.5)	75 (13)	75 (15)
	(Min, Max)	(45, 105)	(41, 103)	(48, 109)	(41, 109)
	Kruskall-Wallis rank test				p=0.88

		Lidocaína 1% (n=36)	N2O2 (n=36)	Sin analgesia (n=37)	Total (n=109)
Frec. card. - Post					
	n	35	36	36	107
	Missing	1	0	1	2
	Media (±SD)	74.3 (12.6)	74.8 (11.7)	74.0 (12.5)	73.4 (12.2)
	IC 95%	(70.0 – 78.7)	(70.8 – 78.7)	(69.8 – 78.2)	(72.0 – 76.7)
	Mediana (RIQ)	72 (14)	75 (20.5)	72.5 (16)	73 (16)
	(Min, Max)	(50, 107)	(53, 101)	(49, 102)	(49, 107)
	Kruskall-Wallis rank test				p=0.96
Diferencia Fc pre-intra					
	Media (±SD)	6.78 (9.0)	7.06 (11.4)	5.84 (9.2)	6.55 (9.8)
	IC 95%	(3.75 – 9.81)	(3.20 – 10.9)	(2.77 – 8.91)	(4.69 – 8.42)
	Mediana (RIQ)	5 (12)	5.5 (13)	6 (9)	5 (11)

	(Min, Max)	(-7, 30)	(-25, 36)	(-20, 35)	(-25, 36)
	Kruskall-Wallis rank test				p=0.95
Diferencia Fc pre-post					
	n	35	36	36	107
	Missing	1	0	1	2
	Media (±SD)	8.6 (11.8)	8.13 (10.4)	7.11 (7.2)	7.94 (9.9)
	IC 95%	(4.53 – 12.7)	(4.61 – 11.7)	(4.68 – 9.54)	(6.04 – 9.85)
	Mediana (RIQ)	6 (12)	9 (14)	7 (10.5)	7 (13)
	(Min, Max)	(-10, 50)	(-23, 33)	(-4, 25)	(-23, 50)
	Kruskall-Wallis rank test				p=0.74

		Lidocaína 1% (n=36)	N2O2 (n=36)	Sin analgesia (n=37)	Total (n=109)
Tipo de irregularidad (%)					
	Mioma	0	1 (2.78)	0	1 (0.92)
	Neoformación no filiada	1 (2.78)	0	0	1 (0.92)
	Ninguna	6 (16.7)	7 (19.4)	5 (13.5)	18 (16.5)
	Pólipo	29 (80.6)	28 (77.8)	32 (86.5)	89 (81.7)
	Fisher's exact				p=0.73

		Lidocaína 1% (n=36)	N2O2 (n=36)	Sin analgesia (n=37)	Total (n=109)
Nº pólipos/miomas (%)					
	n	29	29	30	88
	Missing	0	0	2	2
	Mediana (RIQ)	1 (0)	1 (0)	1 (0)	1 (0)
	(Mín, Máx)	(1, 2)	(1, 6)	(1, 3)	(1, 6)
	Kruskall-Wallis rank test				p=0.60
Tamaño pólipos/miomas (en mm)					
	n	29	29	29	87
	Missing	0	0	3	3
	Media (DE)	15.8 (7.3)	12.9 (7.4)	14.1 (7.3)	14.2 (7.3)
	Mediana (RIQ)	15 (10)	10 (12)	10 (10)	12 (10)
	IC 95%	(13.0 – 18.6)	(10.1 – 15.7)	(11.3 – 16.8)	(12.7 – 15.8)
	(Mín, Máx)	(5, 30)	(3, 30)	(3, 30)	(3, 30)
	Kruskall-Wallis rank test				p=0.25

Tabla 3. Características de eficacia

		Lidocaína 1% (n=36)	N2O2 (n=36)	Sin analgesia (n=37)	Total (n=109)
EVA - post					
	Media (\pm SD)	3.50 (1.9)	3.47 (2.4)	4.95 (2.6)	3.98 (2.4)
	IC 95%	(2.85 – 4.15)	(2.67 – 4.27)	(4.08 – 5.81)	(3.53 – 4.44)
	Mediana (RIQ)	3 (3)	3.5 (3.5)	5 (4)	4 (4)
	(Min, Max)	(0, 8)	(0, 9)	(0, 10)	(0, 10)
	Kruskall-Wallis rank test			-	p=0.01
	Mann-Whitney's U	Lid vs No: p=0.01	N2O2 vs Lid: p=0.88 N2O2 vs No: p=0.01		
EVA – post (excluyendo suspensión de prueba)					
	n	35	34	36	105
	Media (\pm SD)	3.54 (1.9)	3.29 (2.3)	4.89 (2.6)	3.92 (2.4)
	IC 95%	(2.87 – 4.21)	(2.49 – 4.10)	(4.01 – 5.77)	(3.46 – 4.39)
	Mediana (RIQ)	3 (3)	3 (3)	5 (4.5)	4 (4)
	(Min, Max)	(0, 8)	(0, 9)	(0, 10)	(0, 10)
	Kruskall-Wallis rank test				p=0.01
	Mann-Whitney's U	Lid vs No: p=0.02	N2O2 vs Lid: p=0.56 N2O2 vs No: p=0.01		

		Lidocaína 1% (n=36)	N2O2 (n=36)	Sin analgesia (n=37)	Total (n=109)
EVA post cat. (%)					
	EVA=0	1 (2.78)	4 (11.1)	2 (5.41)	7 (6.42)
	EVA 1-3	20 (55.6)	14 (38.9)	9 (24.3)	43 (39.5)
	EVA 4-6	12 (33.3)	14 (38.9)	13 (35.1)	39 (35.8)
	EVA 7-10	3 (8.33)	4 (11.1)	13 (35.1)	20 (18.4)
	Fisher's exact	Lid vs No: p=0.01	N2O2 vs Lid: p=0.39 N2O2 vs No: p=0.09		p=0.02

		Lidocaína 1% (n=36)	N2O2 (n=36)	Sin analgesia (n=37)	Total (n=109)
Escala verbal 6 h post					
	n	34	28	33	95
	Missing	2	8	4	14
	Media (±SD)	1.50 (1.7)	1.93 (2.2)	2.70 (3.1)	2.04 (2.4)
	IC 95%	(0.91 – 2.09)	(1.09 – 2.77)	(1.61 – 3.78)	(1.55 – 2.53)
	Mediana (RIQ)	1 (3)	1 (3)	2 (4)	1 (3)
	(Min, Max)	(0, 5)	(0, 8)	(0, 10)	(0, 10)
	Kruskal-Wallis rank test				p=0.33
	Mann-Whitney's U	Lid vs No: p=0.13	N2O2 vs Lid: p=0.46 N2O2 vs No: p=0.50		
EVA 6 horas post (excluyendo analgesia de rescate y suspensión de prueba)					
	n	28	27	28	83
	Media (±SD)	1.46 (1.8)	1.89 (2.2)	2.40 (3.0)	1.92 (2.4)
	IC 95%	(0.91 – 2.09)	(1.02 – 2.76)	(1.61 – 3.78)	(1.54 – 2.53)
	Mediana	0.5 (3)	1 (3)	1 (4)	1 (3)
	(Min, Max)	(0, 5)	(0, 8)	(0, 10)	(0, 10)
	Kruskal-Wallis rank test				p=0.56
	Mann-Whitney's U	Lid vs No:p=0.30	N2O2 vs Lid: p=0.43 N2O2 vs No: p=0.85		
EVA 6H– post (excluyendo analgesia de rescate, suspensión prueba y tto analgésico crónico)					
	n	24	25	24	73
	Media (±SD)	1.38 (1.7)	1.56 (1.8)	2.25 (3.1)	1.73 (2.3)
	IC 95%	(0.66 – 2.09)	(0.81 – 2.31)	(0.95 – 3.55)	(1.20 – 2.26)
	Mediana	0.5 (3)	1 (2)	1 (3.5)	1 (3)
	(Min, Max)	(0, 5)	(0, 6)	(0, 10)	(0, 10)
	Kruskal-Wallis rank test				p=0.77
	Mann-Whitney's U	Lid vs No: p=0.47	N2O2 vs Lid: p=0.62 N2O2 vs No: p=0.84		
Grado satisfacción de 0 a 10					
	Media (±SD)	8.39 (2.4)	8.58 (2.3)	7.89 (2.2)	8.28 (2.3)

	IC 95%	(6.84 – 8.10)	(7.46 – 8.63)	(6.92 – 8.01)	(7.33 – 8.0)
	Mediana (RIQ)	9 (2)	10 (2)	8 (3)	9 (2)
	(Min, Max)	(0, 10)	(0, 10)	(0, 10)	(0, 10)
	Kruskall-Wallis rank test				p=0.11
	Mann-Whitney's U		N2O2 vs Lid: p=0.50 N2O2 vs No: p=0.04		
Percepción del observador (%)					
	Muy buena	20 (55.6)	19 (52.8)	10 (27.0)	49 (45.0)
	Buena	13 (36.1)	14 (38.9)	16 (43.2)	43 (39.5)
	Mala	2 (5.56)	3 (8.33)	8 (21.6)	13 (11.9)
	Muy Mala	1 (2.78)	0	3 (8.11)	4 (3.67)
	Fisher's exact		N2O2 vs Lid: p=1 N2O2 vs No: p=0.04		p=0.06
¿Repetiría con la misma analgesia? (%)					
	Sí	24 (66.7)	26 (72.2)	16 (43.2)	66 (60.6)
	Pearson's Chi2		N2O2 vs Lid: p=0.61 N2O2 vs No: p=0.01		p=0.03

Tabla 4. Características de seguridad

		Lidocaína 1% (n=36)	N2O2 (n=36)	Sin analgesia (n=37)	Total (n=109)
Complicaciones (%)					
	Ninguna	25 (69.4)	27 (75.0)	28 (75.7)	80 (73.4)
	No distensión apropiada	0	2 (5.56)	1 (2.70)	3 (2.75)
	Omalgia moderada- importante	3 (8.33)	1 (2.78)	3 (8.11)	7 (6.42)
	Reacción vagal	3 (8.33)	1 (2.78)	2 (5.41)	6 (5.50)
	Sangrado importante	1 (2.78)	0	0	1 (0.92)
	Estenosis cervical insalvable	1 (2.78)	1 (2.78)	1 (2.70)	3 (2.75)
	Estenosis cervical salvable	3 (8.33)	4 (11.1)	2 (5.41)	9 (8.26)
	Fisher's exact				p=0.92
Complicaciones (categorizada, %)					
	Ninguna	25 (69.4)	27 (75.0)	28 (75.7)	80 (73.4)
(incluye estenosis cervical, no distensión y sangrado)	Posiblemente NO relacionada con mala analgesia/anestesia	5 (13.9)	7 (19.4)	4 (10.8)	16 (14.7)
(incluye omalgia, reacción vagal, ansiedad y falta de colaboración)	Posiblemente SÍ relacionada con mala analgesia/anestesia	6 (16.7)	2 (5.56)	5 (13.5)	13 (11.9)
	Pearson's chi2		N2O2 vs Lid: p=0.30 N2O2 vs No: p=0.38 Pos. SÍ relacionada: N2O2 vs Lid: p=0.26 N2O2 vs No: p=0.43		p=0.55

		Lidocaína 1% (n=36)	N2O2 (n=36)	Sin analgesia (n=37)	Total (n=109)
Resolución complicaciones (%)					
	Cortar fibrosis	0	1 (2.94)	2 (5.56)	3 (2.86)
	Dilatación cervical	2 (5.71)	0	0	2 (1.90)
	Medio líquido para distensión	0	2 (5.88)	0	2 (1.90)
	Ninguno	26 (74.3)	27 (79.4)	28 (77.8)	81 (77.1)
	Presión histeroscopia	1 (2.86)	3 (8.82)	0	4 (3.81)
	Fármaco rescate	6 (17.1)	1 (2.94)	6 (16.7)	13 (12.4)
	Fisher's exact				p=0.04
Resolución complicaciones (categorizada, %)					
	Ninguna	26 (72.2)	27 (75.0)	28 (75.7)	81 (74.3)
	Distensión medios mecánicos	3 (8.33)	6 (16.7)	2 (5.41)	11 (10.1)
	Suspensión de prueba/Analgesia	7 (19.4)	3 (8.33)	7 (18.9)	17 (15.6)
	Fisher's exact		N2O2 vs Lid: p=0.30 N2O2 vs No: p=0.18 Tto. farmacológico: N2O2 vs Lid: p=0.31 N2O2 vs No: p=0.32		p=0.39
Suspensión de prueba (%)					
	No	35 (97.2)	34 (94.4)	36 (97.3)	105 (96.3)
	Sí	1 (2.78)	2 (5.56)	1 (2.70)	4 (3.67)
	Pearson's chi2		N2O2 vs Lid: p=1 N2O2 vs Sin: p=0.62		p=0.85

		Lidocaína 1% (n=36)	N2O2 (n=36)	Sin analgesia (n=37)	Total (n=109)
Motivos suspensión prueba (%)					
	No distensión apropiada	0	0	1 (100)	1 (25.0)
	Reacción vagal	0	1 (50.0)	0	1 (25.0)
	Estenosis insalvable	1 (100)	1 (50.0)	0	2 (50.0)
	Fisher's exact				p=1
Efectos adversos (%)					
	Mareo/Náuseas/vómitos	0	3 (8.33)	-	3 (2.75)
	Sangrado y dolor punción	6 (16.7)	0	-	6 (5.50)
	Fisher's exact				p<0.001
Necesidad de asistencia post- intervención (%)					
	Sí	12 (33.3)	10 (27.8)	12 (32.4)	34 (31.2)
	Pearson's chi2		N2O2 vs Lid: p=0.61 N2O2 vs Sin: p=0.67		p=0.86
Uso de analgesia 6H (%)					
	No	23 (63.9)	27 (75.0)	17 (46.0)	67 (61.5)
	Sí	13 (36.1)	9 (25.0)	20 (54.1)	42 (38.5)
	Pearson's chi2				p=0.04
Uso de analgesia 6H (%, excluidos analgesia de base)					
	n	31	33	33	97
	No	21 (67.7)	26 (78.8)	16 (48.5)	63 (65.0)
	Sí	10 (32.3)	7 (21.2)	17 (51.5)	34 (35.1)
	Pearson's chi2				p=0.03

Anexo 10. Análisis del ensayo clínico “por tratamiento”

Tabla 1. Características basales demográficas

		Lidocaína 1% (n=36)	Óxido nitroso (n=30)	Grupo control (n=35)	Total (n=101)
Tratamiento (%)					
	Polipectomía	36	30	35	101
Pre- postmenopausia (%)					
	Premenopausia	18 (50.0)	19 (63.3)	22 (62.9)	59 (58.4)
	Postmenopausia	18 (50.0)	11 (36.7)	13 (37.1)	42 (41.6)
	Pearson's chi2				p=0.44
Partos vaginales (2 categorías, %)					
	No	11 (30.6)	11 (36.7)	9 (25.7)	31 (30.7)
	Sí	25 (69.4)	19 (63.3)	26 (74.3)	70 (69.3)
	Pearson's chi2				p=0.64
Analgesia previa crónica (%)					
	No	30 (83.3)	28 (93.3)	32 (91.4)	90 (89.1)
	Sí	6 (16.7)	2 (6.67)	3 (8.57)	11 (10.9)
	Fisher's exact				p=0.45
Tiempo del procedimiento en minutos					
	n	34	28	33	95
	Missing	2	2	2	6
	Media (±SD)	11.3 (4.6)	10.3 (4.9)	10.1 (4.4)	10.6 (4.6)
	IC 95%	(9.71 – 12.9)	(8.37 – 12.2)	(8.51 – 11.7)	(9.64 – 11.5)
	Mediana (RIQ)	10 (5)	10 (5)	10 (5)	10 (8)
	(Min, Max)	(4, 25)	(4, 20)	(5, 20)	(4, 25)
	Kruskall-Wallis rank test				p=0.45

		Lidocaína 1% (n=36)	Óxido nitroso (n=30)	Grupo control (n=35)	Total (n=101)
Procedimiento quirúrgico (%)					
	No realizado	2 (5.56)	0	0	2 (1.98)
	P. morcelador	8 (22.2)	6 (20.0)	7 (20.0)	21 (20.8)
	P. Morcelador+biopsia	2 (5.56)	1 (3.33)	1 (2.86)	4 (3.96)
	P. Tijera	12 (33.3)	18 (60.0)	17 (48.6)	47 (46.5)
	P. Tijera+biopsia	8 (22.2)	4 (13.3)	6 (17.1)	18 (17.8)
	P. Versapoint	3 (8.33)	1 (3.33)	2 (5.71)	6 (5.94)
	P. Versapoint+biopsia	1 (2.78)	0	0	1 (0.99)
	P. Versapoint+DIU	0	0	2 (5.71)	2 (1.98)
Razón de no realizado (%)					
	Omalgia mod-imp	1 (2.78)	0	0	1 (2.78)
	Reacción vagal	1 (2.78)	0	0	1 (2.78)

Tabla 2. Características quirúrgicas

		Lidocaína 1% (n=36)	Óxido nitroso (n=30)	Grupo control (n=35)	Total (n=101)
Diferencia Fc pre- intra					
	Media (\pm SD)	7.19 (8.4)	7.20 (8.9)	5.94 (9.2)	6.76 (8.7)
	IC 95%	(4.36 – 10.0)	(3.88 – 10.5)	(2.79 – 9.10)	(5.04 – 8.49)
	Mediana (RIQ)	5 (8.5)	7.5 (13)	7 (8)	6 (9)
	(Min, Max)	(-7, 30)	(-6, 35)	(-20, 35)	(-20, 35)
	Kruskall-Wallis rank test				p=0.97
Diferencia Fc pre- post					
	n	36	30	34	100
	Missing	0	0	1	1
	Media (\pm SD)	9.5 (12.0)	10.3 (8.4)	8.82 (9.0)	9.51 (10)
	IC 95%	(5.43 – 13.6)	(7.18 – 13.4)	(5.67 – 12.0)	(7.53 – 11.5)
	Mediana (RIQ)	6 (14)	10 (10)	8.5 (15)	8.5 (12)
	(Min, Max)	(-10, 50)	(-9, 33)	(-5, 32)	(-10, 50)
	Kruskall-Wallis rank test				p=0.51
Nº pólipos/miomas (%)					
	n	35	30	33	98
	Missing	1	0	2	3
	Mediana (RIQ)	1 (1)	1 (0)	1 (1)	1 (0)
	(Mín, Máx)	(1, 3)	(1, 3)	(1, 3)	(1, 3)
	Kruskall-Wallis rank test				p=0.44
Tamaño pólipos/miomas (en mm)					
	n	34	30	32	96
	Missing	2	0	3	5
	Media (DE)	14.5 (7.3)	12.8 (8.4)	13.7 (7.2)	13.7 (7.6)
	Mediana (RIQ)	15 (10)	10 (15)	10 (10)	10 (10)
	IC 95%	(12.0 – 17.1)	(9.65 – 15.9)	(11.1 – 16.3)	(12.2 – 15.3)
	(Mín, Máx)	(1, 30)	(3, 30)	(3, 30)	(1, 30)
	Kruskall-Wallis rank test				p=0.37

Tabla 3. Características de eficacia

		Lidocaína 1% (n=36)	Óxido nitroso (n=30)	Grupo control (n=35)	Total (n=101)
EVA - post					
	Media (\pm SD)	3.81 (2.1)	3.07 (2.5)	5.2 (2.4)	4.07 (2.5)
	IC 95%	(3.08 – 4.53)	(2.14 – 4.00)	(4.38 – 6.02)	(3.58 – 4.56)
	Mediana (RIQ)	3 (3)	2.5 (4)	5 (3)	4 (4)
	(Min, Max)	(0, 10)	(0, 9)	(0, 10)	(0, 10)
	Kruskall-Wallis rank test			-	p=0.001
	Mann-Whitney's U	Lid vs GC: p=0.009	ON vs Lid: p=0.15 ON vs GC: p=0.001		
EVA – post (excluyendo suspensión de prueba)					
	n	34	30	34	98
	Media (\pm SD)	3.68 (1.9)	3.07 (2.5)	5.15 (2.4)	4.0 (2.4)
	IC 95%	(3.02 – 4.33)	(2.14 – 4.00)	(4.31 – 5.98)	(3.52 – 4.48)
	Mediana (RIQ)	3 (3)	2.5 (4)	5 (3)	4 (4)
	(Min, Max)	(0, 8)	(0, 9)	(0, 10)	(0, 10)
	Kruskall-Wallis rank test				p=0.002
	Mann-Whitney's U	Lid vs GC: p=0.008	ON vs Lid: p=0.18 ON vs GC: p=0.001		
EVA – post (excluyendo suspensión prueba y tto analgésico crónico)					
	n	29	28	31	88
	Media (\pm SD)	3.72 (1.8)	2.93 (2.5)	5.32 (2.2)	4.03 (2.4)
	IC 95%	(3.04 – 4.41)	(1.97 – 3.88)	(4.52 – 6.12)	(3.53 – 4.54)
	Mediana (RIQ)	3 (3)	2 (4)	5 (3)	4 (4)
	(Min, Max)	(1, 8)	(0, 9)	(1, 10)	(0, 10)
	Kruskall-Wallis rank test				p<0.001
	Mann-Whitney's U	Lid vs GC: p=0.004	ON vs Lid: p=0.10 ON vs GC: p<0.001		

		Lidocaína 1% (n=36)	Óxido nitroso (n=30)	Grupo control (n=35)	Total (n=101)
Escala verbal 6H					
	n	34	22	31	87
	Missing	2	8	4	14
	Media (\pm SD)	1.32 (1.5)	1.86 (2.2)	2.61 (2.9)	1.92 (2.3)
	IC 95%	(1.32 – 2.16)	(1.55 – 2.56)	(2.02 – 3.24)	(1.84 – 2.43)
	Mediana (RIQ)	1 (2)	1 (3)	2 (5)	1 (3)
	(Min, Max)	(0, 5)	(0, 8)	(0, 10)	(0, 10)
	Kruskal-Wallis rank test				p=0.21
	Mann-Whitney's U	Lid vs GC: p=0.08	ON vs Lid: p=0.46 ON vs GC: p=0.41		
EVA 6H– post (excluyendo analgesia rescate y suspensión de prueba)					
	n	27	22	25	74
	Media (\pm SD)	1.22 (1.6)	1.86 (2.2)	2.08 (2.5)	1.70 (2.1)
	IC 95%	(0.61 – 1.84)	(0.88 – 2.84)	(1.03 – 3.13)	(1.21 – 2.19)
	Mediana	0 (2)	1 (3)	1 (3)	1 (3)
	(Min, Max)	(0, 5)	(0, 8)	(0, 9)	(0, 9)
	Kruskal-Wallis rank test				p=0.46
	Mann-Whitney's U	Lid vs GC:p=0.26	ON vs Lid: p=0.31 ON vs GC: p=0.95		
EVA 6H– post (excluyendo analgesia rescate, suspensión prueba y tto analgésico crónico)					
	n	23	21	22	66
	Media (\pm SD)	1.26 (1.5)	1.76 (2.2)	2.00 (2.6)	1.67 (2.1)
	IC 95%	(0.61 – 1.92)	(0.76 – 2.77)	(0.86 – 3.14)	(1.14 – 2.19)
	Mediana	1 (2)	1 (2)	1 (3)	1 (3)
	(Min, Max)	(0, 5)	(0, 8)	(0, 9)	(0, 9)
	Kruskal-Wallis rank test				p=0.75
	Mann-Whitney's U	Lid vs GC: p=0.47	ON vs Lid: p=0.55 ON vs GC: p=0.96		

		Lidocaína 1% (n=36)	Óxido nitroso (n=30)	Grupo control (n=35)	Total (n=101)
EVA post cat. (%)					
	EVA=0	1 (2.78)	5 (16.7)	1 (2.86)	7 (6.93)
	EVA 1-3	18 (50.0)	13 (43.3)	7 (20.0)	38 (37.6)
	EVA 4-6	13 (36.1)	9 (30.0)	14 (40.0)	36 (35.6)
	EVA 7-10	4 (11.1)	3 (10.0)	13 (37.1)	20 (19.8)
	Fisher's exact	Lid vs GC: p=0.01	ON vs Lid: p=0.30 ON vs GC: p=0.008		p=0.006
EVA post cat. (%). (excluyendo suspensión de prueba)					
	n	34	30	34	98
	EVA=0	1 (2.94)	5 (16.7)	1 (2.94)	7 (7.14)
	EVA 1-3	17 (50.0)	13 (43.3)	7 (20.6)	37 (37.8)
	EVA 4-6	13 (38.2)	9 (30.0)	14 (41.2)	36 (36.7)
	EVA 7-10	3 (8.82)	3 (10.0)	12 (35.3)	18 (18.4)
	Fisher's exact	Lid vs GC:p=0.01	ON vs Lid: p=0.35 ON vs GC: p=0.01		p=0.008
EVA post cat. (%). (excluyendo suspensión prueba y tto. analgésico crónico)					
	n	29	28	31	88
	EVA=0	0	5 (17.9)	0	5 (5.68)
	EVA 1-3	15 (51.7)	12 (42.9)	6 (19.4)	33 (37.5)
	EVA 4-6	12 (41.4)	9 (32.1)	14 (45.2)	35 (39.8)
	EVA 7-10	2 (6.90)	2 (7.14)	11 (35.4)	15 (17.1)
	Fisher's exact	Lid vs GC:p=0.006	ON vs Lid: p=0.13 ON vs GC: p=0.002		p=0.001

		Lidocaína 1% (n=36)	Óxido nitroso (n=30)	Grupo control (n=35)	Total (n=101)
Grado satisfacción de 0 a 10					
	Media (\pm SD)	8.14 (2.8)	9.17 (2.0)	7.83 (2.4)	8.34 (2.5)
	IC 95%	(7.20 – 9.08)	(8.43 – 9.91)	(7.01 – 8.64)	(7.85 – 8.82)
	Mediana (RIQ)	9 (2.5)	10 (1)	8 (3)	9 (2)
	(Min, Max)	(0, 10)	(0, 10)	(0, 10)	(0, 10)
	Kruskall-Wallis rank test				p=0.005
	Mann-Whitney's U		ON vs Lid: p=0.02 ON vs GC: p=0.001		
Percepción del observador (%)					
	Muy buena	21 (58.3)	20 (66.7)	8 (22.9)	49 (48.5)
	Buena	10 (27.8)	10 (33.3)	17 (48.6)	37 (36.6)
	Mala	3 (8.33)	0	7 (20.0)	10 (9.90)
	Muy Mala	2 (5.56)	0	3 (8.57)	5 (4.95)
	Fisher's exact		ON vs Lid: p=0.26 ON vs GC: p<0.001		p=0.001
¿Repetiría con la misma analgésia? (%)					
	Sí	24 (70.6)	27 (90.0)	14 (41.2)	65 (66.3)
	Pearson's Chi2		ON vs Lid: p=0.07 ON vs GC: p<0.001		p<0.001

Tabla 4. Características de seguridad

		Lidocaína 1% (n=36)	Óxido nitroso (n=30)	Grupo control (n=35)	Total (n=101)
Complicaciones (%)					
	Ninguna	25 (69.4)	23 (76.7)	25 (71.4)	73 (72.3)
	No distensión apropiada	0	0	1 (2.86)	1 (0.99)
	Omalgia moderada- importante	4 (11.1)	1 (3.33)	4 (11.4)	9 (8.91)
	Reacción vagal	4 (11.1)	0	2 (5.71)	6 (5.94)
	Sangrado importante	0	1 (3.33)	0	1 (0.99)
	Estenosis cervical insalvable	1 (2.78)	0	0	1 (0.99)
	Estenosis cervical salvable	2 (5.56)	5 (16.7)	3 (8.57)	10 (9.90)
	Fisher's exact				p=0.34
Complicaciones (categorizada, %)					
	Ninguna	25 (69.4)	23 (76.7)	25 (71.4)	73 (72.3)
(incluye estenosis cervical, no distensión y sangrado)	Posiblemente NO relacionada con mala analgesia/anestesia	3 (8.33)	6 (20.0)	4 (11.4)	13 (12.9)
(incluye omalgia, reacción vagal, ansiedad y falta de colaboración)	Posiblemente SÍ relacionada con mala analgesia/anestesia	8 (22.2)	1 (3.33)	6 (17.1)	15 (14.9)
	Fisher's exact		ON vs Lid: p=0.04 ON vs GC: p=0.15 Pos. SÍ relacionada: ON vs Lid: p=0.06 ON vs GC: p=0.12		p=0.17

		Lidocaína 1% (n=36)	Óxido nitroso (n=30)	Grupo control (n=35)	Total (n=101)
Resolución complicaciones (%)					
	Cortar fibrosis	0	1 (3.33)	2 (5.88)	3 (3.06)
	Dilatación cervical	1 (2.94)	0	0	1 (1.02)
	Medio líquido para distensión	0	1 (3.33)	0	1 (1.02)
	Ninguno	26 (76.5)	25 (83.3)	25 (73.5)	76 (77.6)
	Presión histeroscopio	1 (2.94)	2 (6.67)	0	3 (3.06)
	Fármaco rescate	6 (17.7)	1 (3.33)	7 (20.6)	14 (14.3)
	Fisher's exact				p=0.13
Resolución complicaciones (categorizada, %)					
	Ninguna	26 (72.2)	25 (83.3)	25 (71.4)	76 (75.3)
	Distensión medios mecánicos	2 (5.56)	4 (13.3)	2 (5.71)	8 (7.92)
	Suspensión de prueba/Analgesia	8 (22.2)	1 (3.33)	8 (22.9)	17 (16.8)
	Fisher's exact		ON vs Lid: p=0.06 ON vs GC: p=0.06 Tto. farmacológico: ON vs Lid: p=0.06 ON vs GC: p=0.06		p=0.12
Suspensión de prueba (%)					
	No	34 (94.4)	30 (100)	34 (97.1)	98 (97.0)
	Sí	2 (5.56)	0	1 (2.86)	3 (2.97)
	Fisher's exact				p=0.77

		Lidocaína 1% (n=36)	Óxido nitroso (n=30)	Grupo control (n=35)	Total (n=101)
Motivos suspensión prueba (%)					
	No distensión apropiada	0	0	1 (100)	1 (33.3)
	Reacción vagal	1 (50.0)	0	0	1 (33.3)
	Estenosis insalvable	1 (50.0)	0	0	1 (33.3)
	Fisher's exact				p=1

Efectos adversos (%)					
	Mareo/Náuseas/vómitos	0	4 (13.3)	-	4 (3.96)
	Sangrado y dolor punción	6 (16.7)	0	-	6 (5.94)
	Fisher's exact				p<0.001
Necesidad de asistencia post-intervención (%)					
	Sí	13 (36.1)	4 (13.3)	11 (31.4)	28 (27.7)
	Pearson's chi2		ON vs Lid: p=0.04 ON vs GC: p=0.08		p=0.10
Uso de analgesia 6H (%)					
	No	24 (66.7)	23 (76.7)	17 (48.6)	64 (63.4)
	Sí	12 (33.3)	7 (23.3)	18 (51.4)	37 (36.6)
	Pearson's chi2				p=0.06
Uso de analgesia 6H (% excluidos analgesia de base)					
	n	30	28	32	90
	No	21 (70.0)	22 (78.6)	16 (50.0)	59 (65.6)
	Sí	9 (30.0)	6 (21.4)	16 (50.0)	31 (34.4)
	Pearson's chi2				p=0.06